C. MAXIMILIAN

AVENTURA GENETICII

EDITURA ALBATROS

Cu excepția fizicii nucleare, nici una din științele acestui secol n-a generat, poate, discuții mai contradictorii, temeri mai profunde sau valuri de entuziasm mai mari decît genetica.

S-a născut odată cu zorii acestui secol, din nevoile acute ale agriculturii și zootehniei. Dar atunci cînd încă nu-și găsise locul printre științe, cînd, de fapt, știa doar că ereditatea se supune unor legi, era convinsă că va cuceri universul ereditar și apoi va schimba lumea biologică. Era o simplă presupunere în care credeau doar cîțiva entuziaști. Printre ei era și W. Bateson, unul dintre marii creatori ai începutului. El era convins că nici una dintre științele cunoscute nu va modela mai puternic destinul ființelor vii decît genetica. Afirmația lui reflecta încrederea într-o știință care avea să revoluționeze întregul sistem de concepte biologice, care avea să arunce noi lumini asupra tulburătoarelor probleme ale propriei noastre existențe, care avea să dea noi dimensiuni celei mai complexe dintre întrebările pe care și le-a pus vreodată gîndirea umană : nașterea și aventura primei celule (Maximilian, 1971)[1]. *Ce poate fi mai emoționant decît ideea că omul a apărut întîmplător într-un colț pierdut al universului, dar a fost capabil să edifice o civilizație remarcabilă, că a început explorarea sistemului nostru solar !*

Și iată genetica aproape de momentul în care a încetat să mai fie o promisiune. În acest moment își asumă noi responsabilități. Acum numai cîteva decenii singura sarcină

[1] Maximilian, C., *Biologia contemporană — concepții și căutări*, în „Forum", 1971, 3, 86.

a omului de știință era să caute adevărul. Odată cu aceasta, responsabilitatea lui înceta, după cum spunea Karl Popper (1975) [1] *: „Maxwell nu și-a făcut vreodată probleme din eventuala aplicare a ecuațiilor lui și, pe cît se pare, nici măcar Heinrich Hertz nu și-a bătut capul cu privire la eventuala utilizare abuzivă a undelor hertziene. Aceste vremuri aparțin însă trecutului. Astăzi poate deveni știință aplicată nu numai orice știință pură a naturii, ci în genere, orice fel de știință, de la logică la preistorie. În ce privește științele aplicate ale naturii, problema răspunderii morale nu este nouă". Pînă la începutul acestui deceniu genetica mai era încă o promisiune, poate cea mai fascinantă dintre toate promisiunile științei, o promisiune care intra adînc în domeniul mobil al fantasticului. Cu toate acestea era o certitudine că, mai devreme sau mai tîrziu, vom controla ereditatea.*

În numai cîțiva ani, o serie uluitoare de descoperiri au făcut inteligibil universul genetic. Elucidarea structurii cromozomilor genei, înțelegerea întregului complex de fenomene care asigură sinteza proteinelor și sinteza primelor gene au deschis drumul „ingineriei genetice", una dintre cele mai fabuloase performanțe ale acestui secol. În laboratoare au apărut himere, organisme care poartă genele unei specii îndepărtate filogenetic, iar la orizont se profilează dirijarea eredității propriei noastre specii și nu numai a ei, firește. Începe o nouă „aventură" a geneticii, o aventură care poate da noi sensuri evoluției. Începe poate, de fapt, un nou și mare capitol în istoria civilizației noastre.

Se apropie clipa în care genetica va putea transforma lumea. Este o responsabilitate imensă. O va duce ea singură sau va prefera, din prudență, să împartă responsabilitatea sau, cine știe, să nu-și asume nici un fel de responsabilitate ? Nu va fi oare mai bine să expună lumii posibilitățile ei și ea să rămînă o simplă executantă ? Întrebările sînt mai vechi, iar răspunsurile diverse. Nici unul nu pare satisfăcător. Țelurile lumii noastre sînt prea numeroase și prea polimorfe pentru a găsi o singură soluție.

---

[1] Popper, K., *Răspunderea morală a omului de știință*, în „Forum", 1975, 11, 78.

Numeroşi geneticieni de pretutindeni, dar nu numai ei, s-au aplecat asupra impactului etic, social şi politic al noii biologii. Scriitorul A. Toffler (1973) încerca să sumarizeze cîteva dintre cele mai diferite întrebări pe care le ridică progresele geneticii. „Cine va trăi şi cine va muri ? Ce este omul ? Cine va controla cercetările din acest domeniu ? Cum vor fi aplicate noile descoperiri ? Oare nu vom dezlănţui grozăvii faţă de care oamenii sînt complet nepregătiţi ? Avem nevoie de răspunsuri imediate" [1]. *Altfel — ca să-l citez din nou pe Toffler — „va începe să bată ceasul pentru o nouă Hiroshimă biologică".*

Teama lui — şi nu numai a lui — este exagerată. Cert însă, a venit momentul să se analizeze lucid drumurile pe care se va angaja genetica în anii următori (nu în deceniile următoare).

Vrem să credem însă că genetica nu va fi niciodată altceva decît un mijloc de a demonstra că aparţinem unei specii inteligente, că prin ea vom materializa cele mai generoase dintre speranţele noastre, că prin ea vom soluţiona o mare parte dintre problemele pe care ni le-am creat singuri — prin ignoranţă sau rea-credinţă. Genetica trebuie să fie puntea între speranţele şi temerile noastre ale tuturora, pentru că este o operă a noastră, a tuturora.

Genetica este o creaţie a biologilor de pretutindeni. Cu mulţi ani în urmă, J. Rostand vorbea despre „extraordinara diversitate a acestor oameni, care au construit biologia. Sînt — spunea el — diferiţi prin naţionalitate, rasă, formaţie, temperament, convingeri, mod de gîndire, metodă de lucru. Există profesionişti şi amatori, eruditi şi autodidacţi... Unul merge cu un pas regulat şi metodic, altul face salturi bruşte. Unul nu-şi permite şi nu spune nimic dacă nu poate aduce în acelaşi timp şi dovada, altul crede că tăcerea nu serveşte la nimic şi se aventurează, propunîndu-şi propriile lui visuri. Unul demonstrează, altul imaginează. Unul s-a servit de ceea ce ştie, altul a avut şansa de a ignora ceea ce l-ar fi împiedicat să ghicească corect..." [2]. *Dar toţi au fost animaţi de marea dorinţă de*

[1] Toffler, A., *Şocul viitorului*, Edit. politică, Bucureşti, 1973, p. 209.

[2] Rostand, J., *Esquisse d'une histoire de la biologie*, NRF-Idées, Paris, 1945, p. 233—234.

a fi utili lumii lor şi toţi vor milita — să sperăm — pentru o lume mai bună. Şi genetica a devenit un factor militant. Biochimistul R. Eilliams crede că multe conflicte umane vor dispare în momentul în care vom înţelege că sîntem diferiţi, deoarece avem structuri genetice deosebite, că fiecare dintre noi este ceea ce este şi nu poate fi altceva.

Dar nu trebuie să uităm că noi nu sîntem numai produsul eredităţii, ci şi al condiţiilor de mediu. Pentru a ilustra această afirmaţie voi da un singur exemplu. Se pare că media de viaţă a speciei noastre este de aproximativ 120 de ani. O ating puţini, dar este aproape sigur că o vor atinge din ce în ce mai mulţi. Cert este că ameliorarea condiţiilor social-economice a prelungit spectaculos media de viaţă. La noi în ţară ea era de aproximativ 42 de ani în jurul anilor 1940. Acum este de 70 de ani. Se conturează astfel unul dintre marile adevăruri ale geneticii — ereditatea nu determină, ci condiţionează.

Dintre toate domeniile geneticii, cea mai fascinantă, prin ceea ce a şi realizat, dar mai ales prin ceea ce va face, este genetica umană. Şi tot ea este şi cea mai încărcată de responsabilităţi.

De aceea ne-am oprit în mod deosebit asupra ei. I-am urmărit drumurile şi am încercat să-i desluşim perspectivele. „Aventura geneticii" reflectă speranţa că această ramură ştiinţifică va rămîne întotdeauna o cale de a da sensuri noi vieţii, apropiate de ceea ce am vrea să fie. Poate mai mult, un mijloc de a înţelege că sîntem o parte a „experienţei evolutive" şi, ca atare, toţi avem un „destin" biologic comun.

Am ales, din multitudinea preocupărilor ei, pe cele care vor schimba sau ar putea schimba evoluţia noastră. Am ridicat întrebări şi am căutat răspunsuri, aşa cum se conturează acum. Uneori am renunţat la răspunsuri. Pentru că nu le avem sau pentru că cele pe care le întrezărim nu sînt cele pe care le vrem.

Volumul de faţă rămîne expresia unui moment din istoria geneticii, a unui moment de răspîntie încărcat de speranţe şi de îndoieli. Nu ne îndoim însă că genetica nu este doar dovada geniului uman, ci şi a înţelepciunii lui.

CAPITOLUL I

DRUMURILE GENETICII UMANE

Nimic nu este mai fascinant decît înţelegerea noastră ca indivizi şi ca specie, înţelegerea noastră ca evenimente biologice unice, ca stăpîni de o clipă ai tumultuoasei scene a evoluţiei. Şi noi, ca şi nenumăratele generaţii care s-au perindat înaintea noastră, şi noi, ca şi cei care vor veni, ne punem acele „mari întrebări" : de unde venim, de ce sîntem aşa cum sîntem, dacă vom rămîne întotdeauna simpli martori ai destinului nostru biologic sau dacă nu cumva, descifrînd jocul subtil al factorilor care ne-au generat, nu vom depăşi circumstanţele pentru a deveni stăpînii propriei noastre evoluţii ? Găsirea răspunsurilor presupune un imens consum de imaginaţie şi perseverenţă, căutarea permanentă a unor drumuri noi, a unor concepte inedite, aplicarea unor mijloace de investigaţie mereu mai complexe.

Le vom găsi, fără îndoială ; de fapt am început să pătrundem adînc în universul ereditar, în acest fabulos laborator unde se realizează tot ceea ce înseamnă individualitate. Şi aproape tot ceea ce ştim despre noi este opera uneia dintre cele mai fecunde achiziţii ale secolului nostru — *genetica*.

Genetica şi-a propus să studieze marea necunoscută a începutului, geneza primei celule şi drumul ei spre om. N-am spus că genetica vrea să înţeleagă viaţa, pentru că ne întrebăm mereu : există oare viaţă ? Odinioară, în secolele al XVIII-lea şi al XIX-lea, existenţa vieţii părea un truism. Singura dificultate era găsirea unei definiţii adecvate. Fiziologul francez M. F. X. Bichat a spus că „viaţa este ansamblul funcţiunilor care rezistă morţii". La rîndul lui, C. Bernard susţinea că „viaţa înseamnă creaţie". P. A. Béclard aduce o definiţie la fel de lapidară : „Viaţa

este organizarea în acțiune". Mult mai tîrziu, pe la mijlocul secolului nostru, E. Rostand sublinia că „fenomenul vieții este legat de un anumit aranjament structural, de un mod de organizare extrem de complex al materiei : cînd această organizare, cînd acest aranjament sînt realizate, atunci se manifestă proprietățile pe care le numim viață". În „Micul dicționar filosofic" (București, 1973), întîlnim următoarea definiție a vieții : „formă superioară de mișcare a materiei (sau mișcare biologică), așezată, în ierarhia formelor de mișcare, după mișcarea chimică și apărută evolutiv pe baza existenței macromoleculelor proteice și de acizi nucleici", iar „însușirile fundamentale care o definesc sînt metabolismul, autoreproducerea materiei vii, reactivitatea, integrarea, reproducerea organismelor vii, variabilitatea, evoluția". Dar... viața ca atare nu există. „Nimeni n-a văzut-o niciodată", remarca Szent-Györgyi (1970). Singura realitate biologică este organismul. El este unitatea evolutivă, el reflectă succesul sau eșecul adaptării, el, individul, poate fi punctul de pornire al unei noi tentative evolutive.

Dar ce este organismul ? se întreba A. Lwoff (1970), microbiolog francez, laureat al premiului Nobel (1965). Tot el aducea răspunsul : „un sistem specific, complex și organizat, dotat cu continuitate genetică" [1], deci cu posibilitatea de a se reproduce. H. Veylon (1971) aduce o definiție mai practică. Pentru el ființa este „o entitate separată, de o anumită mărime, care utilizează chimia carbonului pentru a efectua un anumit număr de funcțiuni, regrupate în general sub trei denumiri : autoconservare, autoreproducere și autoreglare". Genetica vrea să înțeleagă organismul ca unitate de expresie a vieții și unitate de lucru a evoluției (deși de pe pozițiile geneticii populațiilor, marea realitate a evoluției este populația).

Și cînd te gîndești că totul, tot procesul vieții a început cu o nucleoproteină ! Iar ea a apărut după ce „miliarde și miliarde de combinații prebiotice au eșuat" (J. Bréhant, 1976). Prima celulă s-a născut pe Pămînt. Dar constituenții ei ? Eram siguri, pînă de curînd, că s-au format aici. Acum nu excludem posibilitatea ca ei să fi fost aduși de un meteorit. Pe mica noastră planetă au găsit doar un mediu

[1] Lwoff A., *L'Ordre biologique*, Marabout, Univ. Verviers, Paris, 1970, p. 15.

prielnic. De aici pînă la prima celulă a fost un drum lung, care a durat cel puţin două miliarde de ani. Nu vom şti niciodată dacă primul mare succes al evoluţiei s-a conturat într-un singur „colţ" privilegiat şi apoi a cucerit Pămîntul sau dacă nu cumva hotarul succesului a fost trecut mai mult sau mai puţin simultan în diverse „laboratoare naturale" dispersate pe întreaga suprafaţă terestră.

În clipa în care prima celulă s-a divizat, evoluţia a devenit o certitudine. De atunci, întreaga diversitate de forme care s-a succedat în istoria Pămîntului a fost rezultatul întîmplării şi al necesităţii. Vorbele explică totul, simplu. Şi totuşi, totul este uluitor de complicat. Am înţeles oare întreaga complexitate a „vieţii — complementaritatea şi armonia tuturor formelor biologice, perfecţiunea tipurilor, subtilitatea cu care natura se joacă cu ereditatea... contrastul între fragilitatea materiei vii şi perenitatea ei, surprinzătoarea adaptare a speciilor la mediile cele mai diverse, acordul tuturor organelor în vederea atingerii aceluiaşi scop, opoziţia între structurile lor atît de complicate şi funcţia lor atît de simplă, modul în care natura obţine rezultate identice pe căi atît de diferite... ?" [1]. Nu şi nici nu ar fi posibil. Ştiinţa genetică este mult prea tînără pentru a elucida întrebări atît de dificile. Dar nu aceasta este important. Hotărîtor este că ştim pe unde şi spre ce mergem. De acum încolo este numai o problemă de timp.

Ştim că fiecare individ este produsul eredităţii şi al mediului. Th. Dobzhansky spunea că „tot ceea ce facem, tot ceea ce sîntem, tot ceea ce ni se întîmplă, este condiţionat în egală măsură de ereditate şi de mediu" [2]. Aceasta este una dintre axiomele întregii noastre biologii. Pentru a înţelege individualitatea, sîntem obligaţi să abordăm ambele laturi. Nu ereditate sau mediu, ci ereditate şi mediu. Ereditatea singură este incapabilă să edifice un organism. La fel mediul. Tot biologul american Th. Dobzhansky afirma că „omul este o parte a propriului său mediu" [3]. Întreaga noastră istorie biologică, ca indivizi şi ca

[1] J. Bréhant, *Thanatos*, R. Laffont, Paris, 1976, p. 81.

[2] Dobzhansky Th., *Manking evolving*, Yale Univ. Press, Yale, 1962, 88.

[3] Dozhansky Th., *op. cit.*

specie, este o istorie a interrelațiilor ereditate-mediu. Ameliorînd mediul, îmbunătățim dezvoltarea caracterelor umane. Deteriorarea mediului împiedică organismul să se realizeze deplin. Dar... mediul nu poate acționa decît în limitele pe care i le pune la dispoziție ereditatea. Un mediu favorabil permite individului să atingă valorile maxime programate genetic. Orice ameliorare suplimentară este inutilă. De aceea s-a și spus de nenumărate ori că ereditatea nu condiționează un caracter, ci o normă de reacție la mediu. Aserțiunea este valabilă, în mod deosebit, pentru domeniul normalului. Dincolo de acesta, faptele sînt mai puțin bine definite. Multe mutații se manifestă oricum. Mediul le poate doar atenua efectele.

*

Genetica a avut șansa de a porni la drum cu două premise remarcabile : cu „Originea speciilor" a lui Ch. Darwin — o colecție monumentală de fapte, actul de naștere oficial al evoluționismului modern — și cu cercetările lui Gr. Mendel asupra hibridării la plante — „Cercetări asupra hibridării plantelor" — o capodoperă de experiment și de logică. Destinul lor a fost însă diferit. „Originea speciilor" a intrat adînc în conștiința secolului al XIX-lea, a fost contestată sau admirată, dar n-a lăsat pe nimeni indiferent. Lucrarea lui Gr. Mendel a trecut neobservată 35 de ani. Ea depășea posibilitățile de înțelegere ale contemporanilor lui. Cei doi au dat întregii biologii două concepte fundamentale : pe cel de necesitate (Ch. Darwin) și pe cel de hazard (Gr. Mendel), două concepte care vor domina gîndirea genetică a secolului al XX-lea.

Cel care privește azi deceniile care au trecut din secolul nostru rămîne uluit de ceea ce s-a realizat și, poate mai mult decît atît, de ritmul schimbărilor în biologie. O serie întreagă de concepte considerate acum douăzeci de ani achiziții fundamentale au fost părăsite și înlocuite cu altele, care reflectă mai bine realitatea biologică. Am învățat însă să privim nu numai cu entuziasm dar și cu rezerve fiecare pas înainte. Știm că este doar un pas spre un scop din ce în ce mai complex. Am învățat să operăm cu provizoriul oferit de prezent pentru a privi în viitor. N-a spus oare Ch.

Tavel că „orice mare descoperire ştiinţifică pune tot atîtea probleme, dacă nu cumva mai multe, decît rezolvă" ?

*

Omul a început să facă genetică cu mult înainte de a şti ceva despre ereditate şi legile ei. Nu este nimic surprinzător în această afirmaţie. Nu putea trece neobservată naşterea copiilor anormali sau concentrarea familială a anumitor boli. Malformaţiile congenitale şi tulburările ereditare sînt menţionate în cele mai vechi texte cunoscute. În scrierile vechilor evrei se menţiona una dintre împrejurările în care circumcizia era interzisă „cînd o femeie şi-a circumcis primul fiu şi el a murit şi la fel s-a întîmplat şi cu cel de-al doilea, ea nu mai are voie să-l opereze şi pe al treilea" (Talmud). Cu cîteva secole înaintea erei noastre, indienii descriau diabetul zaharat. Şi tot ei, în „Asvalayama Grihya Sutra" (sec. I î.e.n.) dădeau primele sfaturi genetice.

În lumea populaţiilor „primitive", copiii malformaţi îşi găseau greu locul. Ei nu participau la vînătoare, nu puteau urma micul trib în neîncetatele lui peregrinări în căutarea hranei. Şi erau ucişi. Aşa făceau şi spartanii. Şi la fel fac, în zilele noastre, triburile de amerindieni. Copiii malformaţi au fost cruţaţi numai cînd a avut loc prima specializare a muncii şi cînd aceşti indivizi anormali au devenit — dacă au reuşit — utili social. Aceasta s-a întîmplat numai după descoperirea metalelor.

Oricum, primele informaţii riguroase asupra patologiei ereditare au fost publicate tîrziu, în secolul al XVIII-lea şi îndeosebi în secolul trecut. În jurul anului 1750 intră în circulaţie ştiinţifică cîteva observaţii asupra polidactiliei. Naturaliştii francezi R. Réaumur şi P. Maupertuis au descris familii de oameni în care anomalia s-a transmis la cîteva generaţii. Acesta din urmă consemna că prezenţa unui deget în plus se transmite la descendenţi, prin intermediul tatălui, cît şi a mamei, observaţie rămasă perfect valabilă şi azi. În 1814 a apărut un volum, pe nedrept uitat, intitulat „A. Treatise on the Supposed Hereditary Properties of Diseases Based on Clinical Observation" (Tratat asupra proprietăţilor presupus ereditare ale bolilor, pornind de la observaţia clinică). Aparţine medicului englez Joseph Adams. El făcea o serie de remarci surprinzătoare. Astfel, căsătoria între rude măreşte incidenţa bolilor ereditare.

Aceste tulburări își fac debutul oricînd în cursul vieții. Și mai actuală este afirmația că boli identice clinic ar putea fi heterogene genetic. J. Adams a remarcat și faptul că, la populațiile mici și izolate, frecvența bolilor ereditare crește datorită căsătoriilor în interiorul grupului. Remarcabile idei care ar fi pus genetica umană în mișcare cu o jumătate de secol mai devreme, dacă la rîndul lui Gr. Mendel ar fi fost înțeles de biologii veacului său.

Într-o carte celebră [1], J. Dejerine (1886) analiza rolul eredității în apariția bolilor sistemului nervos. Multe dintre concluziile lui rămîn valabile și acum. Iată ce spunea despre epilepsie, tulburare pe care unii dintre contemporanii lui o considerau drept cea mai ereditară dintre boli : „Printre cauzele predispozante ale epilepsiei, ereditatea este... cea mai importantă. Dar... un epileptic nu va avea, obligatoriu, copii cu aceeași afecțiune și descendenții pot rămîne liberi de orice tară epileptică. Nu este mai puțin adevărat că epilepsia ascendenților constituie o predispoziție pentru apariția aceleiași boli la descendenți" [2]. Începea să se bănuiască că bolile evoluează diferit, deoarece fiecare individ are un teren particular. „Rațiunea de a fi a acestor diferențe trebuie căutată în predispozițiile, fie ereditare — de cele mai multe ori — fie cîștigate" [3]. Era de fapt o reluare modernă a celebrei teze a nu mai puțin celebrului medic francez A. Parè (c. 1509—1590) „nu există boli, există numai bolnavi".

Am ales numai cîteva exemple din colecția de fapte a secolului trecut, toate însă neobservate la timpul lor.

Medicina secolului trecut nu știa nimic despre legile transmiterii caracterelor. A trebuit să vină veacul al XX-lea și să fie redescoperite observațiile lui Gr. Mendel pentru a se stabili cu certitudine că toate organismele se supun acelorași legi. Genetica medicală se naște odată cu începutul anului 1905. Atunci a fost descrisă o familie din S.U.A. cu o malformație a degetelor transmisă de-a lungul a cinci generații. A urmat o avalanșă de observații,

---

[1], [2] Dejerine J., *L'hérédité dans les maladies du système nerveux*, edit. Asselin-Houzeau, Paris, 1886, p. XIV.

[3] Dejerine J., *op. cit.*, p. 87.

toate demonstrînd că ereditatea joacă un rol major în patologia umană [1].

Pentru medicii secolului trecut, bolile ereditare erau o realitate palpabilă, cotidiană. Geneza lor rămînea o enigmă. Se formulau ipoteze, aveau loc discuţii numeroase dar, în fond, se comenta, în amănunt, necunoscutul. Cei mai prudenţi acumulau observaţii, lăsînd posterităţii grija de a le interpreta. În această atmosferă de entuziasm şi resemnare au „explodat" experienţele botanistului olandez Hugo de Vries. El a descoperit, în 1900, legile hibridării. Tot el, un an mai tîrziu, a propus o nouă şi revoluţionară teorie a evoluţiei : teoria mutaţiilor. O teorie care avea să schimbe profund concepţiile întregii biologii. Conform acesteia, speciile se nasc brusc, fără tranziţii şi mai ales fără nici o legătură cu mediul exterior. De ce n-ar apare printr-un mecanism similar şi bolile ereditare ? Întrebarea era firească. Ea arunca o nouă lumină şi asupra patologiei umane. Deci, o boală ereditară nu ar fi nimic altceva decît expresia unei alterări a elementelor plasmei germinative, a unei „noutăţi ereditare", cum spunea, în alt context, J. Rostand [2]. De Vries n-a descoperit variabilitatea, el i-a dat numai o explicaţie corectă, pe care timpul o confirmă neîncetat.

LA ÎNCEPUT AU FOST BOLILE EREDITARE

În momentul în care prima celulă s-a devizat, deci în clipa în care a trebuit să-şi împartă materialul genetic, accidentul genetic *(mutaţia)* devenea inevitabil. Nu se putea ca în timpul procesului de diviziune să nu survină o eroare. Era nu numai firesc, era şi necesar. Fără erori evoluţia devenea imposibilă. Fiecare nouă greşeală genetică — mutaţie — oferea purtătorului o nouă şansă de adaptare la mediu, o nouă posibilitate de a fi altceva decît organismul care i-a dat naştere. Cu o singură condiţie : să amelioreze un proces biochimic existent. Ceea ce nu era decît rareori posibil. De cele mai multe ori, mutaţiile tulbură „ceva" şi scad şansele de supravieţuire ale celui care le poartă în

[1] Maximilian C., Ionescu B., *Cîte ceva despre noi şi ereditate*, Bucureşti, Edit. Medicală, 1972.

[2] Rostand J., *op. cit.*, p. 179.

toate celulele sale. Privită sub raport strict evolutiv, mutația este așadar un fenomen firesc. La fel de firești sînt și consecințele ei. De aceea s-a spus de nenumărate ori : mutațiile și urmările lor, bolile ereditare, trebuie considerate ca un corolar al evoluției. Fără ele evoluția n-ar fi avut loc niciodată. Într-un sens foarte larg, ele reprezintă „prețul" pe care lumea vie l-a „plătit" pentru a fi ceea ce este.

O boală ereditară este o tulburare condiționată de o alterare a informației genetice. Definiția este corectă, dar insuficientă. În funcție de numărul elementelor care participă la apariția bolii, se deosebesc boli ereditare :

— genice, cînd tulburarea este rezultatul modificărilor structurii unei singure gene ;

— poligenice, în cazul în care boala este produsul cooperării mai multor gene în condiții specifice de mediu ;

— cromozomiale, în ipoteza în care boala este consecința modificării numărului de cromozomi sau a alterării structurii unui cromozom oarecare.

Această clasificare este mult simplificată. Ea reflectă numai parțial complexitatea accidentelor ereditare. Deocamdată o folosim ca atare, urmînd ca mai tîrziu să pătrundem în intimitatea acestor accidente.

Mutațiile genice au o particularitate, aceea de a se transmite din generație în generație, la infinit, dacă nu intervine selecția naturală sau întîmplarea care face ca purtătorul să aibă numai copii normali.

Tulburările poligenice implică două categorii de factori : prezența mai multor gene (fiecare contribuind la realizarea caracterului) și condiții de mediu (despre care nu se știe aproape nimic). Nu se transmit conform legilor eredității mendeleene și astfel se deosebesc clar de caracterele monogenice. Au însă o mică concentrare familială.

Anomaliile cromozomiale numerice sînt, cu puține excepții, accidente sporadice. De aceea părinții sînt normali.

*

Avem o imagine cu totul aproximativă a frecvenței bolilor ereditare. Și nu este greu de înțeles de ce. Mai întîi, nu știm care este numărul real al bolilor ereditare. Datorită ameliorării permanente a posibilităților de investigație și a informației lumii medicale, se descoperă mereu noi tulburări genetice. În urmă cu 15 ani nu cunoșteam decît aproximativ 1 500 de boli ereditare. Pînă în jurul anului

1970 s-au mai adăugat cîteva sute, iar acum sînt identificate cel puţin 2 300 şi numărul lor creşte continuu. S-a apreciat că, dacă ritmul descoperirilor rămîne cel prezent, atunci, pînă la sfîrşitul secolului, catalogul bolilor ereditare cu mod de transmitere binecunoscut va cuprinde aproximativ 10 000 de tulburări. S-ar putea ca în cursul secolului următor lista acestor tulburări să se amplifice. Pînă unde ? Nimeni nu ştie şi orice previziune ar fi hazardată. Este neîndoielnic însă că cele mai multe sînt rare şi că numai cîteva sînt frecvente. Apoi, nu toate tulburările ereditare pot fi recunoscute ; uneori nu avem posibilitatea de a descoperi un defect biochimic caracteristic, alteori, trecem pe lîngă ele fără să le recunoaştem. De aceea, datele de care dispunem au un caracter provizoriu. Oricum, ştim că frecvenţa lor variază de la o cercetare la alta. Foarte probabil, diferenţele sînt generate mai puţin de structura genetică a populaţiilor şi mai mult de metodele de cercetare. Se admite că, în medie, la fiecare sută de nou-născuţi, unul are o tulburare condiţionată de o singură mutaţie genică. În Irlanda de Nord, frecvenţa depăşeşte însă 3%. Se pare că mutaţiile dominante ar apare mai des decît cele recesive. Spuneam se pare, deoarece foarte probabil numeroase tulburări recesive trec nediagnosticate.

Bolile cromozomiale, în măsura în care sînt recunoscute cu tehnicile actuale, sînt ceva mai rare decît tulburările monogenice (0,5—1,0%).

Cele mai importante sînt anomaliile poligenice. Ele formează un capitol deosebit de actual în medicina modernă, capitol care include toate tulburările considerate, în general, ca parţial genetice. Se numesc aşa deoarece nu se transmit mendeleean. În acest grup au fost incluse tulburări diverse, malformaţii scheletice banale, unele malformaţii cardiace, precum şi „marile enigme ale patologiei umane" : schizofrenia, diabetul zaharat, multe tipuri de înapoiere mintală...

Foarte mult timp s-a admis că 4% dintre oameni au o tulburare oarecare genetică sau parţial genetică. Acum, această estimare tinde să fie drastic revizuită. S-a văzut că frecvenţa reală a malformaţiilor congenitale este semnificativ mai mare printre copiii de 5 ani decît printre nounăscuţi. Şi mai revelatoare a fost constatarea că o parte din tulburările biochimice frecvente sînt ereditare. În acest fel incidenţa bolilor ereditare ajunge la 10—12%. Procen-

tul este mare, dar așteptat. N-ar fi exclus ca el să fie, totuși, și mai mare. S-ar putea ca o parte dintre tulburările bătrîneții, greu de studiat genetic, să fie expresia tardivă a unor banale mutații genetice.

*

Oamenii au același număr de cromozomi și același număr de gene. De aceea, putem presupune că în condiții de mediu similare, frecvența bolilor ereditare este mai mult sau mai puțin egală. Dacă există diferențe importante, atunci ele sînt fie rezultatul acțiunii unor factori mutageni locali, fie al selecției naturale.

Vom începe prin a compara frecvența malformațiilor congenitale în populațiile „civilizate" și în cele „primitive", de pildă printre triburile izolate de amerindieni din America de Sud. Am crezut foarte mult timp că civilizația a aruncat în viața noastră cotidiană numeroși factori perturbatori ai structurilor genetice, de la radiațiile ionizante la medicamente sau pesticide. În condiții experimentale multe dintre substanțele enumerate sînt într-adevăr mutagene. Pornind de aici, s-a afirmat, de nenumărate ori, că noi trăim într-un mediu mutagen și că perspectivele speciei noastre sînt incerte. Premisa părea plauzibilă, deși nu existau suficient de multe date convingătoare. Ceea ce lipsea, în primul rînd, era o cercetare longitudinală, o investigație făcută de-a lungul mai multor generații. De fapt, nici nu putea să existe, deoarece studiul frecvenței mutațiilor abia a început. Nu aveam nici seriile de control — populațiile primitive despre care vorbeam. Golul a fost însă umplut de curînd și concluziile au fost cu totul neașteptate. O echipă de geneticieni, condusă de J. Neel, a studiat frecvența malformațiilor congenitale la mai multe grupe de amerindieni din America de Sud. La aceste populații, copiii anormali sînt uciși, așa încît frecvența malformațiilor ar trebui să fie foarte mică. Or, ea este la fel de mare, dacă nu cumva superioară celei întîlnite în lumea „civilizată". Concluzia impune o serie de reevaluări, cu atît mai mult cu cît se înscrie alături de alte observații pe linia că mediul artificial pe care civilizația l-a creat de-a lungul istoriei nu este atît de nociv cum am crezut. Deci, frecvența medie a malformațiilor congenitale este cam aceeași pretutindeni pe planeta noastră. Nu însă și tipul lor.

Situaţia bolilor ereditare condiţionate de o singură mutaţie genică este ceva mai complicată. În general, bolile ereditare grave sînt rare : 1/10 000 sau mai puţin. Numai cîteva au atins frecvenţe deosebit de mari, în regiuni relativ bine delimitate. Ele nu sînt determinate de condiţii particulare de mediu, ci de selecţia naturală (vezi evoluţionismul). De asemenea, incidenţa mutaţiilor poate să crească substanţial în „izolate" — în populaţiile mici şi închise — adică în acele grupuri care nu schimbă parteneri cu alte populaţii.

*

Foarte mult timp medicina a ignorat genetica. Se părea că bolile ereditare sînt rare şi fără mare importanţă în patologia generală. Atîta vreme cît medicina era confruntată cu probleme de maximă şi chinuitoare actualitate, bolile infecto-contagioase făceau încă ravagii, chiar dacă marile epidemii de variolă şi ciumă dispăruseră, atitudinea medicilor părea oarecum justificată. Primul şoc a survenit în urmă cu două decenii. Atunci s-a demonstrat clar că patologia genetică tinde să ocupe locul prim al domeniului. În 1922, în Anglia şi Ţara Galilor, 63% dintre cauzele orbirii totale erau datorate factorilor de mediu. Restul erau de natură genetică. În 1954, raportul s-a inversat. Între timp, în multe regiuni dezvoltate, clinicile de pediatrie s-au transformat în clinici de genetică infantilă.

ASCENSIUNEA GENETICII BIOCHIMICE

Istoria acestei ramuri a geneticii, care şi-a propus să dezlege miraculosul univers al structurilor ereditare elementare, este una dintre cele mai îndrăzneţe performanţe ale acestui secol, la fel de spectaculoasă ca şi istoria atomului.

Să recapitulăm.

În 1900, cercetările lui Gr. Mendel au fost redescoperite de trei botanişti — H. de Vries în Olanda, E. Tschermak în Austria şi C. Correns în Germania. Au fost uitate 35 de ani, deoarece contemporanii săi nu erau pregătiţi pentru o inovaţie de asemenea dimensiuni. La începutul secolului, terenul era însă bine pregătit. Merită reamintite cel puţin două dintre realizările de la sfîrşitul veacului trecut : con-

cluzia — de o covîrşitoare importanţă — că numărul de cromozomi este constant, concluzie de la care n-a mai fost decît un pas pînă la ideea că ei constituie suportul eredităţii şi al dezvoltării, şi supoziţia că pe cromozomi se găsesc determinanţii ereditari care sînt aranjaţi într-o ordine lineară. Apariţia mendelismului n-a mai surprins pe nimeni. Era aşteptată. Şi, în primii ani ai secolului, ereditatea devine o preocupare care cucereşte mereu mai intens lumea biologilor. Se conchide că legile lui Mendel sînt valabile atît la animale şi plante, cît şi la om. Era o primă dovadă a unităţii de structură a întregii lumi vii. Din această perioadă s-au desprins, prin ineditul lor, părerile lui W. Bateson. Multe dintre ele au rămas uitate în revistele prăfuite ale universităţilor. Istoria ştiinţei şi-l reaminteşte ca pe cel care a propus termenul de *genetică*. În acelaşi timp, în 1903, danezul W. Johannsen a introdus termenul de *genă* şi, implicit, a făcut o distincţie clară între *genotip* — constituţia genetică a unui individ — şi *fenotip* — expresia unei gene, sau unui grup de gene sau, în sens larg, structura fizică şi biochimică a unui individ, aşa cum rezultă din interacţiunea ereditate-mediu. Gena părea o realitate inaccesibilă, şi era. Se ştia că este o unitate discretă, prezentă în cromozomi. Aici informaţiile se opreau.

Înţelegerea structurii genei este opera biochimiştilor din deceniile următoare. Firește, fiecare dintre marile progrese ale geneticii a presupus un progres al biochimiei. Pînă foarte recent nu se ştia nimic despre structura genei. Modul ei de acţiune era cu totul ipotetic. Geneticienii începeau să bănuiască însă că „genele modifică metabolismul în timpul dezvoltării într-un asemenea fel încît permit sau împiedică producerea catalizatorilor care grăbesc diverse reacţii“ [1].

Să ne întoarcem puţin înapoi. În cel de-al doilea deceniu al secolului se dezvoltau primele metode pentru sinteza polipeptidelor şi devenea posibilă analiza cristalelor cu ajutorul razelor X. În 1931, geneticianul american G. Beadle lucra la Paris cu B. Ephrussi. Ei au făcut o experienţă care a rămas în istoria geneticii nu prin inedit, ci

[1] Caullery M., *Genetics and Heredity*, Walker Co., New York, 1964, p. 86.

prin ideile pe care le-a generat. Cei doi au transplantat ochiul unui embrion al musculiței *Drosofila* la alt embrion, cu ochi diferiți. Ei vroiau să vadă ce se întîmplă cu un organ diferențiat, „mutat" într-o gazdă nouă, diferită genetic. Va modifica receptorul culoarea ochiului primit ? Spre uimirea lor pigmentația s-a schimbat. G. Beadle a înțeles că experimentele clasice au dat tot ceea ce puteau da. Era nevoie de găsirea unor drumuri noi. Întors în S.U.A., alături de E. Tatum, s-a decis să găsească alt model, mai simplu, cu structuri biochimice cunoscute. Au optat pentru un mucegai banal, *Neurospora crassa,* organism care crește ușor în laborator. Apoi au iradiat cu raze X aproape 2 000 de tuburi de cultură și au așteptat. Două dintre ele au încetat să mai crească. Era evident că s-a produs o mutație și că în urma ei nu se mai sintetizează o substanță specifică. Care ? A încercat cu ceea ce avea, cu vitamine. Și B_6 a corectat defectul. După o serie de experiențe tradiționale — a încrucișat mutanta cu forma normală și a constatat că deficiența se transmite mendeleean — a formulat un principiu care a stat la temelia geneticii moderne — *o genă asigură sinteza unei enzime.*

Dintr-o dată se clarificau numeroase necunoscute. Bolile ereditare — sau cel puțin o parte dintre ele — sînt în esență expresia unor simple deficiențe enzimatice. Prin G. Beadle și E. Tatum începea și se termina o pagină din istoria dublei elice [1].

Imediat, în 1932, în genetică „exploda o nouă bombă" [2], după cum spunea G. R. Taylor : F. Griffith descoperea transformarea unui tip de bacterii în alt tip. Concluzia lui revoluționa întreaga imunologie și, pe alt plan, tot sistemul de gîndire genetică. Se contura ipoteza aproape de necrezut, că ereditatea poate fi transformată. Pentru noi, care acceptăm cu multă ușurință această concluzie, experiențele lui Griffith par simple. Dar atunci ele erau șocante.

Mulți au refuzat să le accepte. Printre ei era și O. T. Avery, un imunochimist canadian de la Institutul Rockefeller. Tot el avea să fie însă cel care, în 1944, demonstra că factorul transformant nu era nimic altceva decît acidul

---

[1] Olby, R., *The path to the double helix,* Univ. of. Washington Press, nr. 2, seria II, p. 8, 1975.

[2] Taylor, G. R., *Histoire illustrée de la biologie,* Hachette, Paris, 1963, p. 326.

dezoxiribonucleic — ADN-ul — un acid pe care chimiştii îl cunoşteau de aproape un secol, din 1869. Descoperirea lui a fost comparată cu descoperirea celulei. Ambele revoluţionau biologia, ambele reprezentau un imens salt în profunzimea organismului. Semnificaţia ADN-ului a fost evaluată imediat. Entuziasmat, celebrul imunolog australian Frank Macfarlane Burnet, după ce a văzut rezultatele lui O. Avery, scria : „O descoperire provocatoare, care nu este nimic altceva decît izolarea unei gene pure sub formă de acid dezoxiribonucleic." Nu era cu totul exact, dar era foarte aproape de adevăr. O. Avery aducea prima explicaţie a diversităţii biologice, prima cheie pentru înţelegerea evoluţiei individuale şi a speciilor. Aşa cum era de aşteptat, a urmat o „maree" de noi cercetări. ADN-ul devenise una dintre obiectivele centrale ale geneticii. Şi aşa cum se întîmplă de multe ori, s-a văzut că ADN-ul era destul de binecunoscut. Se ştia încă din 1930 că există de fapt două feluri de acizi nucleici : acid dezoxiribonucleic (ADN) şi acid ribonucleic (ARN) şi că molecula lor conţine numai patru elemente, patru baze : adenină, citozină, guanină şi timină în ADN şi uracil în locul timinei, în ARN. Structura exactă era necunoscută. Pentru mulţi biochimişti, ADN-ul mai era încă considerat un constituent exclusiv al celulei animale, iar ARN-ul al celulei vegetale. De-abia în 1940 s-a văzut că ADN-ul este localizat în nucleu, iar ARN-ul şi în nucleu şi în citoplasmă. Spre 1950 s-a adăugat un nou fapt : în ADN cantitatea de adenină este egală cu cea de timină, iar cea de citozină cu cea de guanină. La început observaţia n-a trezit un interes deosebit. Părea una dintre acele descoperiri mărunte pe care ştiinţa le anunţa din ce în ce mai frecvent. Ea completa — se părea — cunoaşterea structurii acizilor nucleici.

Aici tema se schimbă.

Se întîlnesc, pe acelaşi cîmp de bătălie, două şcoli de gîndire, şcoala informaţională a lui S. E. Luria şi Max Delbrück şi cea a structuraliştilor englezi, care se ocupau cu cristalografia prin raze X. Ambele încercau să înţeleagă pe căi diferite structura moleculelor biologice. Linus Pauling laureat al premiului Nobel, la Pasadena, sugerase că molecula de ADN ar fi formată din trei filamente înlănţuite unul în jurul celuilalt. Helixul devenea o modă. L. Pauling era foarte aproape de descoperirea structurii

ADN-ului şi fără nici o îndoială ar fi descoperit-o în 1953 sau 1955, dacă întîmplarea nu-i aducea în acelaşi laborator pe americanul J. D. Watson şi englezul F. H. C. Crick şi mai ales dacă biofizicianul englez M. H. F. Wilkins, cu ajutorul aparatului său de difracţie a razelor X, n-ar fi demonstrat că diagrama de difracţie a ADN-ului este aceeaşi în toate moleculele de ADN, indiferent de originea lor. Adunînd toate datele cunoscute, J. B. Watson şi F.H.C. Crick au propus, în 1953, faimosul model al structurii ADN-ului. El explica comportamentul moleculei, capacitatea ei de a se copia şi de a copia şi purta informaţii. Modelul este simplu. ADN-ul este constituit dintr-o dublă spirală cu bazele spre interior, unite prin legături de hidrogen. Adenina se uneşte totdeauna cu timina şi guanina cu citozina. Cei trei savanţi au devenit laureaţi ai premiului Nobel, pentru fiziologie şi medicină, în 1962.

Deceniul al şaselea a fost bogat în descoperiri. Ele se datoresc într-o mare măsură unei fuziuni necesare între virusologie şi bacteriologie pe de o parte şi chimia genetică pe de alta. În acest fel *s-a născut biologia moleculară.* Microorganismele iau locul musculiţei drosofila. Concluziile biologiei moleculare curg în torente. Toate demonstrează că structura ereditară a microorganismelor poate fi schimbată. Aşa cum spunea G. Taylor, „întregul edificiu al gîndirii darwiniste se baza pe ideea unui transfer sistematic de factori determinanţi de la părinţi la descendenţi. Modificări posibile ale caracterelor fizice ale unui individ printr-un veritabil transfer de «gemulle» sau de «pangene» de la un individ la altul nu circulaseră niciodată în lumea darwiniştilor. Dar acolo, cel puţin în lumea specializată a bacteriilor, se producea această confuzie arbitrară a raporturilor ereditare" [1].

În cel puţin două circumstanţe se întîmpla aşa (vezi cap. *Ingineria genetică).* Dar la organismele superioare ? Întrebarea n-a mai părăsit de atunci genetica. Rămîne neclar rolul ADN-ului. Are sau nu rol genetic ? Cu alte cuvinte este sau nu doar un intermediar în sinteza proteinelor ? Soluţia de o perfectă eleganţă a adus-o Heinz Fraenkel-Conrat. Materialul experimental : virusul mozaicului tutunului. El ştia că acest virus nu are *ADN.* În locul lui se

[1] Taylor, G. R., *op. cit.*, p. 340.

găsea *ARN*. Ştia de asemenea că are o anvelopă proteică constituită din 20 de aminoacizi. A reuşit să separe cele două componente (învelişul, de *ARN*). Apoi a remarcat că învelişul nu infecta plantele de tutun, A.R.N.-ul da. Dacă s-ar fi oprit aici, experienţa lui nu ar fi avut nici o valoare. Ar fi repetat ceea ce se mai făcuse. Fraenkel-Conrat a amestecat însă componentele : învelişul unei linii cu A.R.N.-ul altei linii. Curînd după aceea a văzut, la microscopul electronic, viruşi normali care aveau capacitatea de a infecta plantele. Aici *ARN*-ul are rol genetic. Apoi F.H.C. Crick arăta că succesiunea bazelor din *ADN* variază şi că ele pot constitui un alfabet cu ajutorul căruia se pot scrie cuvinte.

Descifrarea codului genetic se lovea de un obstacol formidabil ; molecula de acid nucleic este constituită din „litere" diferite — nucleotidele —, iar molecula de proteină este o „frază" formată din 20 de „cuvinte" deosebite : aminoacizii. Cum poate deci o mică diversitate să controleze întreaga diversitate a proteinelor ? De la bun început se elimină astfel supoziţia că un singur nucleotid codifică un singur aminoacid. Rămîne o singură posibilitate, să luăm nucleotidele în unităţi multiple. Cîte ? Numai o combinaţie de trei : un triplet *(un codon)*. Dar aceasta ridică o nouă problemă : sînt prea multe trinucleotide — 64. Şi sînt prea puţini aminoacizi. Dificultatea este numai aparentă. Nu există un exces real de triplete (codoni), deoarece două sau mai multe asemenea formaţiuni codifică acelaşi aminoacid.

Codul genetic a fost „citit" uluitor de repede. El ne-a permis să înţelem că sinteza proteinelor este un proces extrem de complicat, dar nu inabordabil. Poate mai important decît atît a fost concluzia că el este universal, virusul şi omul folosesc acelaşi „limbaj" genetic.

Elucidarea naturii materialului genetic a marcat un moment de răscruce în istoria modernă a biologiei. Era clar că *unitatea ereditară elementară este constituită dintr-o succesiune de nucleotide*. Cu toate acestea, funcţia genei rămînea încă o taină. Gena sintetizează un lanţ polipeptidic, bineînţeles, dar cum „ştie" cînd trebuie să-şi înceapă activitatea şi cînd să se oprească ? Nu cumva gena este un complex ? Nu cumva gena, considerată în genetica clasică „ultima realitate" a eredităţii, poate fi subdivizată ? N-a fost greu să se demonstreze că ideea clasică de genă sea-

mănă în multe privinţe cu cea a atomului din fizica veche [1].

Genele sînt uneltele cu care organismul se adaptează la mediu şi supravieţuieşte. „Pentru a supravieţui şi lupta contra concurenţilor săi, el trebuie să-şi adapteze echipamentul enzimatic în funcţie de natura alimentelor şi de natura necesităţilor lui. Astfel maşina trebuie reglată în aşa fel încît fiecare dintre bazele nucleice şi fiecare dintre cei douăzeci de aminoacizi să fie fabricaţi în cantităţi şi în proporţii convenabile şi în aşa fel încît să producă o enzimă dată în cantitatea necesară" [2]. Pentru realizarea acestui scop, cu siguranţă, după numeroase tentative, evoluţia a ajuns la un sistem eficace de producţie şi control a enzimei : a specializat genele. În mod necesar, o parte dintre ele sintetizează un mesager, *ARN*-mesager (*ARN*-m) care trebuie să transporte informaţia succesiunii aminoacizilor în citoplasmă, în uzinele de asamblat proteinele, în ribozomi ; acestea sînt genele *structurale*. Genele care îndeplinesc funcţii similare sînt sub controlul altei gene — *operator*. Ea este cea care permite sau nu funcţionarea genelor structurale. Cele două categorii de gene au primit numele sugestiv de *operon*. Ceva mai departe de ele, tot în molecula *ADN*, se află o nouă genă, *reglatoare*. De fapt, ea este cea care decide dacă operonul va funcţiona, realizîndu-şi funcţia prin intermediul unei *proteine-represor*. Totul depinde de necesităţi.

Evoluţia a găsit şi un mijloc extrem de eficient şi de rafinat pentru controlul sintezei proteinelor. A grupat mai întîi genele structurale care intervin în metabolismul unei substanţe. Apoi le-a pus pe toate sub controlul aceluiaşi operator şi aceluiaşi represor. Totul este simplu. Produsul final blochează funcţionarea primei enzime din calea metabolică. Celelalte enzime din lanţ, lipsite de substrat, îşi încetează activitatea.

Toate aceste realizări sînt deosebite.

Ştim însă, poate mai bine ca oricînd, că au rămas nenumărate „locuri" albe. Ar putea să pară paradoxal, dar

[1] Watson J. A., *Biologia moleculară a genei*, Edit. ştiinţifică, Bucureşti, 1974, pag. 35.

[2] Lwoff A., *op. cit.*, pag. 110.

nu s-a stabilit încă numărul de gene ale genotipului uman și, cu puține excepții, nici localizarea lor. Genetica dezvoltării individuale rămîne aproape total necunoscută. Care este succesiunea genelor ce intră în funcțiune, prin ce mecanism fiecare genă „știe" cînd trebuie să-și înceapă activitatea și să se oprească, ce gene și cîte operează într-un organ sau țesut dat... și cum se realizează această perfectă armonie a funcțiilor ?

Ne-am obișnuit să gîndim atomistic — gena este o unitate discretă și independentă. Vorbim despre genele care controlează grupele sanguine sau bolile ereditare și uităm deseori că nu este chiar așa. T.H. Morgan spunea, acum 40 de ani, că toate genele acționează în formarea fiecărui amănunt al corpului [1]. Chiar în bolile condiționate de o singură mutație genică, tabloul clinic diferă de la un bolnav la altul. La fel se întîmplă și cu sindroamele cromozomiale. „O particularitate sau un caracter nu este o parte a corpului prefabricată de o genă, este mai curînd un aspect al modelului de dezvoltare a întregului organism" [2]. Dacă toate genele participă la realizarea fiecărui amănunt al organismului, atunci — se întreba tot Th. Dobzhansky — cum reușesc genotipurile indivizilor și ale populațiilor să dezvolte trăsături adaptative ? Explicația este simplă, pentru unele gene care condiționează un singur caracter, indiferent de mediu : grupele sanguine de pildă ! Situația se complică cînd este vorba despre caracterele cantitative, acele caractere condiționate de mai multe gene în circumstanțe particulare de mediu. Cîte gene, ce fel de gene, unde sînt situate, ce înseamnă mediul ? Și acum, ca și în urmă cu cîteva decenii, răspunsul nu pare foarte aproape. Va veni, dar nu știm cînd.

Nu vrem să continuăm lista, deoarece numărul necunoscutelor este, deocamdată, mult mai mare decît al cunoscutelor.

---

[1] Morgan, Th. H., *The scientific basis of evolution* Norton, New York, 1932.

[2] Dobzhansky, Th., *Gens system in natural population,* în : Human variation and natural selection, Eds. D. F. Roberts, Taylor-Roberts, 1975, p. 65.

UNIVERSUL MUTAGEN

Evoluția materiei vii s-a desfășurat într-un mediu natural tulburat de puțini factori mutageni, care să modifice structurile genetice. Puțini, cel puțin așa credem, dar suficient de mulți și de puternici pentru a contribui la apariția și mai ales la modelarea speciilor. Indirect, revoluția industrială a marcat începutul unei etape noi și în evoluția speciilor. Acum organismele vii (plante, animale, om) sînt supuse unui număr mereu mai mare de agenți mutageni și fără nici o îndoială vor fi obligate să trăiască într-un mediu mereu mai agresiv sub raport genetic. S-a apreciat că industria a creat cel puțin o jumătate de milion de substanțe noi și că în fiecare an se adaugă alte 30 000. Dintre acestea, o parte, greu de apreciat cît de mare, au efecte genetic detrimentale (defavorabile). Desigur, nu toate substanțele considerate mutagene sau care sînt mutagene doar în condiții experimentale au efecte similare la plante, animale și om, dar există factori care periclitează permanent structurile genetice [1].

Lista lor este supusă unei permanente restructurări. Convențional, factorii de mediu cu acțiune mutagenă asupra structurilor genetice au fost clasificați în trei grupe. În *grupa factorilor fizici* intră radiațiile ionizante, ultravioletele, variațiile mari de temperatură, vibrațiile. Cea mai importantă și cea mai actuală este *grupa factorilor chimici.* Ea este neobișnuit de mare. Sînt sigur mutagene medicamentele citostatice, — ele au o acțiune similară cu cea a radiațiilor ionizante ; cîteva antibiotice folosite ca antitumorale, psihotropele — diazepamul sau celebra talidomidă — anticonvulsivantele, unii hormoni. O parte dintre ele au însă o acțiune mutagenă îndoielnică. Astfel, deși s-a afirmat că progesteronul sau tiroxina — hormoni larg utilizați în medicină — ar fi mutagene, rămîn multe îndoieli asupra acțiunii lor negative. În *grupa factorilor biologici* intră cîteva bacterii și virusuri.

*

Pînă foarte curînd, mai întîi și mai ales la animale, dar apoi și la om, singura modalitate de a identifica o mutație

[1] Loprieno N.. *Il pericolo del mutageni chimici ambientali per l'uomo,* Consiglio Nazionale delle ricerche, Pisa, Publ. 46, 1971.

era studiul atent al unei familii sau al unui grup de familii, în care există o tulburare genetică oarecare. Cea mai certă dovadă că tulburarea este urmarea unei singure mutații genice o aducea modul de transmitere a ei. Moștenirea mendeleeană este valabilă numai pentru acest tip de mutații. Metoda a caracterizat o lungă etapă din istoria geneticii și a contribuit la înțelegerea patologiei ereditare. Cu toate acestea, informațiile pe care le aduce au o valoare limitată.

Vrem să știm ce se întîmplă la nivelul genei, în adîncurile complexului ereditar. Vrem să știm dacă există un singur tip de mutație genică sau mai multe.

Cum am putea elucida acest mister ? Firește, studiind structura genei. Dar posibilitățile actuale nu ne permit încă să mergem atît de departe. Avem însă altă cale, aproape la fel de concludentă. Să cercetăm, la bacteriile vii, structura produsului final al unei gene oarecare. Mai exact, să urmărim secvența aminoacizilor și să vedem unde și ce aminoacid a fost substituit cu un alt aminoacid. Apoi vom face drumul invers spre genă. Firește, dacă s-a efectuat înlocuirea unui aminoacid, putem admite că un nucleotid a fost înlocuit cu alt nucleotid. Un codon specific a fost deci modificat. Multe mutații nu sînt altceva decît accidente elementare, banale substituții de baze azotate, care schimbă totuși mesajul genetic (mutații cu sens fals). Ar fi greu de spus cîte dintre proteinele sau enzimele, diferite de ceea ce s-ar numi „varianta sălbatică" — adică cea mai frecventă — sînt condiționate de asemenea remanieri. Studiul hemoglobinelor anormale sugerează că fenomenul de mai sus este frecvent. S-au descris pînă acum mai mult de 300 de asemenea anomalii și majoritatea sînt doar expresia înlocuirii unui aminoacid cu altul.

Începem să înțelegem de ce urmările mutației sînt atît de diferite.

În molecula de hemoglobină sînt posibile, teoretic, 2 217 substituiri (oricare aminoacid poate fi înlocuit). Cu toate acestea, numărul moleculelor de hemoglobine anormale pare să fie mai mic decît cel teoretic. Nu știm cît de mic sau de mare încă, dar cu siguranță inferior variantelor posibile, deoarece modificarea structurii interne are caracter letal. Multe hemoglobine anormale nu antrenează însă nici un fel de modificări clinice, altele doar modificări re-

duse. Totul este în funcție de poziția pe care o ocupă aminoacidul înlocuit [1].

Deleția constituie un tip de mutație. Așa cum sugerează și numele, s-a pierdut o mică parte din mesajul genetic specific. Segmentul lipsă se reduce fie la un singur nucleotid, fie doar la cîteva. Ca urmare, din lanțul polipeptidic lipsește un număr corespunzător de aminoacizi. Se pare că acest tip de mutație este destul de rar.

Mutațiile nonsens constituie un grup bine definit de accidente genetice. În urma unei singure substituții de baze se formează un codon nou, care anunță terminarea sintezei lanțului polipeptidic. Se va forma deci un lanț mai scurt care va antrena efecte clinice diverse, mai mult sau mai puțin grave. Și mai interesante, cel puțin sub raport teoretic, sînt supresiunile codonilor de terminare. De data aceasta, substituția are loc într-un codon nonsens. El devine un codon cu sens. Sinteza proteinei continuă pînă la viitorul semnal de stop, apariția unui nou codon nonsens. Urmarea este ușor de bănuit. Se formează un lanț polipeptidic anormal de lung. Asemenea mutații există la om. De pildă, s-a descris o hemoglobină anormală ale cărei lanțuri α au 172 de reziduuri de aminoacizi în loc de 141.

Am descris numai cîteva dintre mutațiile cunoscute în genetică. Deși sînt o nouă și convingătoare dovadă a marilor progrese în acest domeniu, ele rămîn doar un moment în istoria cunoașterii. Va fi mult mai important să urmărim mutația direct la nivelul genei. Pînă atunci vor mai trece destul de mulți ani.

MODIFICĂRILE CANTITATIVE

În paginile anterioare am vorbit numai despre alterările calitative ale proteinelor. După toate probabilitățile marea majoritate a bolilor ereditare umane și, probabil, animale sînt expresia unei singure mutații în genele structurale. Aceste gene sînt însă sub controlul altor gene-regulatorii, care controlează cantitatea de produs sintetizat. Oare nu pot suferi și ele mutații și, dacă da, atunci nu cumva calitatea proteinei este normală, dar cantitatea ei

[1] Biserte, G., în Fontaine, G., *Actualité métabolique, en pédiatrie*, Doin, Paris, 1968.

este mai mare sau mai mică decît cea întîlnită în mod normal ? Mai mult decît atît, deoarece o singură genă regulatoare controlează mai multe gene structurale, va fi tulburată sinteza tuturor proteinelor controlate de genele dependente de o singură genă regulatoare ?

Ideea este corectă. Asemenea mutaţii au fost observate la microorganisme. S-a sugerat, cum era şi firesc, că unele boli ereditare umane par să fie rezultatul unei mutaţii în genele de control. Pînă acum însă nu s-a adus nici o dovadă concludentă.

MUTAŢIILE SOMATICE

Mutaţiile apar şi în celulele somatice şi sînt evident transmisibile celulelor-fiice. Genele cromozomiale sînt condiţionate de aceiaşi agenţi care induc şi mutaţiile germinale, cele mai cunoscute dintre ele fiind *anomaliile cromozomiale*. Survin oricînd, la începutul vieţii intrauterine sau mai tîrziu. Consecinţele sînt diferite. Accidentele timpurii duc la apariţia „mozaicurilor", cu tot evantaiul de tulburări clinice ; cele tardive au urmări moderate sau nu au deloc (aparent, cel puţin). S-a remarcat că îmbătrînirea este însoţită de o creştere a frecvenţei celulelor cu cromozomi mai puţini. Se pierd, din raţiuni greu de explicat, cromozomi *X* la femeie şi *Y* la bărbat. S-ar putea ca fenomenul să nu fie întîmplător, ci doar o supravieţuire preferenţială. Celulele cu anomalii autozomale şi, deci, cu tulburări metabolice profunde ar fi eliminate, în timp ce cromozomii de sex ar permite celulei să trăiască. Aceasta nu înseamnă neapărat că anomaliile cromozomiale sînt şi cauza îmbătrînirii.

Se pare că mutaţiile cromozomiale ar constitui şi una dintre primele etape ale cancerizării. În unele tumori maligne apar anomalii cromozomiale specifice. Dar... cu puţine excepţii, este greu de spus deocamdată dacă este vorba de un fenomen general sau de cazuri particulare. Cea mai importantă excepţie o constituie celebrul cromozom Ph_1 (Philadelphia), din leucemia mieloidă cronică, care a „pierdut" o parte din braţele sale lungi. De fapt, nu le-a pierdut, ci au fost translocate pe alt cromozom. Cu

toate acestea, nu anomalia cromozomială este cauza cancerului. Celulele citogenetic anormale sînt mai sensibile la virusurile cancerigene.

Despre mutațiile genice știm mult mai puțin. Sînt dealtminteri și mult mai greu de descoperit. Trebuie să existe și trebuie să fie destul de numeroase. Efectele lor sînt limitate la un anumit țesut sau organ. Dintre tulburările atribuite acestor accidente, una singură este acceptată cu puține rezerve : petele pigmentate.

MENDELISMUL

1900 marca nu numai începutul unui nou secol, ci — rămînînd pe pozițiile geneticii — separa două lumi : cea a biologiei clerice și cea a noii biologii, a științei care de acum încolo va trăi profunda influență a geneticii. Spuneam, anterior, că în 1900 au fost redescoperite lucrările lui Gr. Mendel. Nu întîmplător [1], așa cum am fi tentați să credem.

În cei 35 de ani care trecuseră de la publicarea monumentalei „Cercetări asupra hibrizilor la plante" (1866), biologia pregătise drumul pentru înțelegerea concluziilor lui Mendel. Din această epocă, de sfîrșit de veac, au rămas în istoria științei cîteva momente hotărîtoare. Mai întîi „Morfologia generală" a lui Ernst Haekel (1866), în care se afirma că nucleul răspunde de ereditate. Puțin mai tîrziu, W. Roux (1883) afirma, în „Semnificația diviziunii cromozomilor", că aceste formațiuni conțin determinanți ereditari, aranjați succesiv. Era o idee revoluționară, pe care o va confirma cîteva decenii mai tîrziu celebra echipă a lui Th. H. Morgan.

Nu este astfel de mirare că la sfîrșitul secolului trecut, destul de mulți botaniști studiau hibridarea. Și nu este astfel întîmplător că, aproape simultan, Hugo de Vries, Correns și Tschermak au ajuns la aceleași concluzii : caracterele ereditare se supun unor legi bine definite (este vorba despre caracterele condiționate de o singură genă).

[1] Iftimovici, R., *Ore fierbinți în biologia contemporană*, Edit. Albatros, București, 1976.

De Vries experimenta entuziasmat, convins că a înțeles cîteva dintre marile enigme ale eredității, cînd profesorul Beyerinck din Delft i-a trimis următoarea scrisoare : „Știu că studiați hibrizii și de aceea vă trimit alăturat lucrarea unui oarecare Mendel, apărută în 1865, lucrare pe care întîmplător o am, cu speranța că v-ar putea interesa." De Vries a fost dezamăgit. Rezultatele lui erau similare cu cele ale lui Mendel. Fără să reamintească de uitatul călugăr din Brno, scrie (și îi redau cuvintele, deoarece își păstrează întreaga validitate) : „Caracterele specifice ale organismului sînt compuse din unități separate. Aceste unități pot fi studiate experimental, fie prin fenomenele de mutabilitate și variabilitate, fie prin producția de hibrizi. În ultimul caz, se aleg, de preferință, hibrizii din părinți care se deosebesc unul de altul printr-un singur caracter sau printr-un număr mic de caractere bine definite și din care se consideră numai unul sau altul și se omit celelalte. La hibrizi este vizibil sau dominant numai unul dintre caracterele diferențiale ale unuia dintre părinți, în timp ce caracterul antagonist este în condiție latentă sau recesivă." [1]. În aceeași lucrare el adaugă : „Totalitatea acestor experiențe stabilesc legea segregației hibrizilor și confirmă principiul pe care l-am exprimat și anume că trăsăturile specifice sînt unități distincte."

Așa cum era de așteptat, în istoria științei a rămas Mendel. Dar așa cum s-a spus de nenumărate ori, nici Gr. Mendel nici urmașii lui din zorii acestui secol nu puteau să explice fenomenul de segregație. Curînd însă, în 1902, E. B. Wilson a sugerat o explicație extrem de simplă, separarea cromozomilor materni și paterni în timpul meiozei. A urmat, în ordinea firească a raționamentelor, ipoteza că *particulele ereditare sînt situate pe cromozomi* (ipoteza Sutton-Boveri) [2]. A fost un moment de maximă importanță pentru întreaga istorie a geneticii. De acum încolo se vor adăuga noi fapte care vor întregi imaginea noastră asupra universului genetic.

---

[1] De Vries, H., *Sur la loi de disjonction des hybrides*, Compte rendu, Acad. Sci., Paris, 1900, 26 martie, 130, 846.

[2] Crew, F.A.E., *Th Foundation of Genetics*, Pergamon Press, New York, 1966.

Era clar că fiecare individ are două gene, situate pe aceiași *loci* (poziție) ai cromozomului, una pe cromozomul matern și una pe cel patern și că cele două gene pot avea, sau nu, aceeași informație genetică ; în primul caz individul este *homozigot,* în cel de-al doilea, *heterozigot.* Informația genetică poate fi *normală* sau *anormală.* Ca atare, indivizii sînt *homozigoți normali, heterozigoți* sau *homozigoți anormali,* pentru o genă specifică. Această lege este valabilă numai pentru genele situate pe cei 44 de autozomi și pentru genele situate pe cei doi cromozomi *X.* Genele se transmit mendeleean. Deoarece deseori urmărim numai efectele finale ale activității genelor, spunem că se transmit mendeleean caracterele. De fapt ne gîndim la gene.

Odată cu definirea celor de mai sus, se deschide larg perspectiva înțelegerii individualității și a transmiterii caracterelor normale și anormale. Totul poate fi redus la ceea ce s-a numit de nenumărate ori „loteria mendeleeană". În cursul formării celulelor germinale are loc *segregarea* (separarea) cromozomilor, în așa fel încît fiecare celulă germinală matură (gamet) va primi numai un cromozom din fiecare pereche a celulei germinale primitive. Întîmplarea decide care. Rezultatul final va fi un amestec de cromozomi materni și paterni. Posibilitatea ca un spermatozoid, de pildă, să conțină numai cromozomii unuia dintre bunici este aproape nulă. Prin acest joc al întîmplării — să nu uităm că universul genetic uman cuprinde aproximativ 36 000 de gene și că fiecare genă poate exista în mai multe variante — sînt posibile miliarde de combinații, atît de multe încît fiecare dintre noi are o structură genetică cu totul particulară. Iată de ce „de la plecare fiecare individ primește o moștenire genetică care este numai a lui". Iată de ce fiecare dintre noi are „de la plecare individualitatea lui biologică, singularitatea sa, unicitatea sa" [1]. Și iată de ce — sub raport genetic — nimeni nu este identic cu nimeni (dacă facem abstracție de gemenii monozigoți).

Unicitatea este, deci, produsul jocului repartiției cromozomilor și al unei întîmplări, care este fecundația. Dacă

[1] Rostand, J., *Ecrits sur l'hérédité,* Seghers, Paris, 1968, p. 163.

ovulul ar fi fost fecundat de oricare alt spermatozoid, s-ar fi născut alt individ, alt eveniment unic în istoria vieţii. Originea genelor acestuia nu mai are nici o importanţă. Universul genetic al individului este un mozaic de *gene dominante* şi *recesive* (o genă care se manifestă în formă heterozigotă este o genă dominantă, iar o genă care se manifestă numai în formă homozigotă este recesivă). Este o clasificare oarecum arbitrară, dictată de necesităţi practice, deoarece în sens strict, conceptul de dominantă este criticabil, cu argumente solide. Mai întîi, deoarece, cu puţine excepţii, nu se cunosc homozigoţii pentru bolile genetice şi, ca atare, nu se poate verifica corespondenţa între cele două genotipuri (heterozigot şi homozigot anormal). Apoi, ori de cîte ori a fost posibilă deosebirea celor două genotipuri, homozigoţii pentru o genă defectivă prezintă tulburări mai grave decît heterozigoţii. Pentru a rămîne în

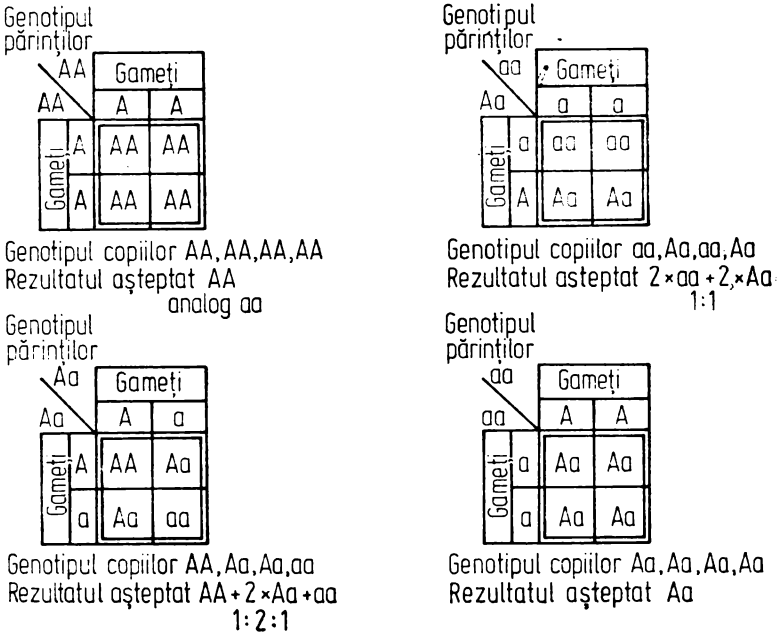


Fig. 1. Calculul probabilităţilor de combinaţie pentru modul de transmitere dominant autozomal.

limitele definiției am fi obligați să postulăm un mod intermediar de ereditate, ceea ce ar fi imposibil [1].

Oricum, șansele de a moșteni o genă dominantă depinde de genotipul părinților. Așa cum se vede din imaginile de la pag. 34 (fig. 1), în care am notat cu *A* gena dominantă și cu *a* gena recesivă, șansa de a moșteni gena *A* oscilează între 50 și 100%. În mod obișnuit, cînd numai unul dintre părinți este afectat, teoretic este heterozigot, riscul este de 1/2. Sexul copiilor nu are nici o importanță. De foarte multe ori mutația respectă principiul : totul sau nimic. Foarte rar, din rațiuni necunoscute, purtătorul unei mutații poate fi sănătos, dar are copii anormali. Există în istoria geneticii numeroase și impresionante malformații transmise de-a lungul a nenumărate generații. În acest sens este celebru prognatismul familiei de Habsburg. Dezvoltarea exagerată a maxilarului însoțită de o îngroșare neobișnuită a buzei inferioare s-a transmis cîtorva generații de-a lungul a trei secole. La unii dintre membrii acestei familii s-au adăugat și alte mici malformații.

Șt. A. Milcu și colab. au studiat (1965) [2] o malformație gravă a extremităților, caracterizată prin absența unor degete și fuziunea altora, prezentă în cinci generații, la cel puțin 30 de membri ai aceleiași familii.

Față de transmiterea dominantă, ereditatea recesivă este simplă. Caracterul recesiv nu apare decît la homozigoți. În mod necesar, ambii părinți sînt heterozigoți sau eventual homozigoți. Riscul de a avea copii anormali este condiționat de structura genetică a părinților. În ipoteza în care unul este homozigot anormal, iar celălalt este homozigot normal „toți copiii vor fi heterozigoți. Dacă unul este homozigot, iar celălalt heterozigot, jumătate vor fi heterozigoți și jumătate afectați. În mod excepțional,

---

[1] Fuhrmann, W., Vogel F., *Genetic Counseling*, Springer Verlag, New York, Heidelberg, Berlin, 1976, p. 18.

[2] Milcou, S. M., Neguș, N., Dumitrescu-Ciovîrnache, M., Ispas, I., Iliescu, I., Nicu, M., Maximilian, C., *Quelques observations sur une famille à ectrodactylie, Rev. Roum. Embriol., Cytol.*, București, 1965, 2, 1, 1.

ambii părinți pot fi homozigoți anormali și, firește, toți copiii vor fi afectați (fig. 2).

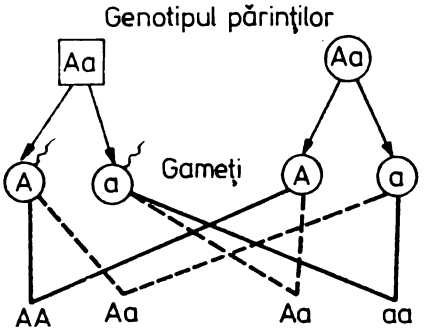


Fig. 2. Exemplul cel mai obișnuit de transmitere recesivă autozomală.

Din punct de vedere genetic, există un număr considerabil de boli recesive, aproximativ 950. (În acest grup se înscriu majoritatea erorilor metabolice.) De exemplu, pe cromozomul de sex *X* se găsesc alături de gena sexualizată și numeroase gene somatice, gene care pot suferi mutații. Manifestarea fenotipică a unei gene somatice depinde de natura genei și de sexul purtătorului. Dacă mutația este recesivă, ea va rămîne „tăcută" în organismele *XX* deoarece acțiunea ei va fi echilibrată de gena normală de pe cromozomul omolog. Pe cromozomul *Y* nu există însă o regiune omoloagă și, implicit, orice mutație de pe *X* se manifestă fenotipic la bărbați. De aceea, aceasta este una dintre marile particularități, mutațiile se observă aproape întotdeauna la bărbați și sînt transmise de femei aparent normale. De aici se deduc cu ușurință particularitățile acestui mod de transmitere. Este evident că tații afectați vor avea numai fete heterozigote și numai băieți normali (dacă mama este homozigot normală). În ipoteza în care mama este heterozigot și tatăl normal, fetele vor fi normale și jumătate dintre băieți anormali. Bineînțeles jumătate dintre fete vor fi purtătoare.

O ultimă eventualitate, rară dealtminteri, o constituie femeile afectate genetic căsătorite cu bărbați normali genetic. Toți băieții vor fi anormali și toate fetele heterozigote.

Un alt exemplu. Pe cromozomul *Y* se găsesc puține gene care intervin în procesele somatice (dacă cumva se

găsesc). În cursul deceniilor s-au descris mai multe mutaţii, dar cu o singură excepţie, şi aceasta discutabilă, toate celelalte au fost infirmate. În ipoteza în care există totuşi asemenea mutaţii, ele prezintă două particularităţi :

— se transmit exclusiv pe linie masculină (numai bărbaţii au Y) ;

— femeile nu sînt niciodată bolnave.

UN EVENIMENT MAJOR — NAŞTEREA CITOGENETICII

În cea de-a doua jumătate a secolului trecut, pornind de la tot ceea ce veacul său adusese în biologie, A. Weismann stabilea jaloanele teoriei cromozomice a eredităţii. El scria : „Din strălucita serie de cercetări asupra fecundaţiei, începute de Auerbach şi Bütschli, continuate de Hertiwig, Fol şi Strasburger pînă la Van Breneden... din aceste cercetări, spun şi din considerente teoretice avansate de Pflüger, Nägeli şi de mine însumi, decurge cel puţin un rezultat sigur şi acest rezultat este existenţa unei substanţe ereditare, a unui vehicul material al tendinţelor ereditare şi faptul că această substanţă este continuată în nucleul celulei germinative şi în acea parte a filamentului nuclear care, în anumite momente, îmbracă forma unor anse sau bastonaşe scurte (cromozomi)“ [1].

Aşa cum remarca J. Rostand „această construcţie teoretică, în ciuda imperfecţiunilor sale reprezintă o tentativă remarcabilă şi pe alocuri profetică. Mai bine decît oricine, Weismann a presimţit extraordinara complexitate, prodigioasa arhitectură a substanţei ereditare sau cromozomice. El a bănuit discontinuitatea esenţială şi minusculele elemente în care se descompun (particule reprezentative sau determinante) anunţă deja, într-o anumită măsură, genele morganiene“ [2].

Citogenetica modernă a început cu T. H. Morgan. El era embriolog şi lucra la Universitatea Columbia, cînd a auzit despre mutaţii. Subiectul l-a captivat. După îndelungate căutări a ales ca animal de experienţă musculiţa de oţet — drosofila — şi a încercat să obţină, modificînd

[1] Rostand, J., *op. cit.*, p. 171.

[2] Rostand, J., *op. cit.*, p. 173.

condiţiile de mediu, mutaţii. În 1910 avea deja 40 de exemplare mutante cărora le dăduse nume ciudate : Tom Degeţelul, Ochii roz... Nu-l interesa numai mutaţia ca atare, numai efectele ei îndepărtate, ci şi modul de transmitere. Astfel, a descoperit ereditatea legată de sex. Tot în laboratorul lui Morgan, un alt cercetător, H. Sturtenvant, a postulat că genele sînt dispuse linear în cromozomi. Lui Morgan îi datorăm una dintre cele mai fecunde idei din istoria geneticii, ideea că fiecare cromozom conţine un număr exact de gene şi că genele pot fi localizate într-o anumită regiune cromozomială.

În 1933, Bridges şi Painter descopereau în celulele glandelor salivare ale larvelor de drosofilă cromozomii giganţi, de 300 de ori mai mari decît cromozomii obişnuiţi. Aceşti cromozomi sînt constituiţi din benzi transversale care corespund genelor. Ceea ce Morgan bănuise — succesiunea normală a genelor — demonstrau Bridges şi Painter. Cu Morgan, citogenetica clasică dăduse tot ce putea. Dăduse fără îndoială enorm, asigurase geneticii un instrument de lucru remarcabil, modificase gîndirea biologică. Rămîneau însă nenumărate incertitudini: Nu se ştia cu siguranţă numărul de cromozomi al celor mai multe specii şi nu se ştia nimic despre structura lor. Toţi biologii credeau că omul, de pildă, are 48 de cromozomi, aşa cum „se stabilise" la începutul secolului.

În 1956 s-a descoperit numărul de cromozomi ai omului. Nimeni nu se aştepta la o asemenea veste. Dealtminteri, mulţi se îndoiau că vom reuşi „să vedem" cromozomii omului, în acest secol. „Propria-mi atitudine este tipică în această privinţă", spunea Ford, în 1959, unul dintre pionierii noii citogenetici. „Într-o zi am primit vizita unui chirurg din Oxford, care se interesa de preparatele cu tubi seminiferi pe care le făceam din loturi de şoareci... El ne-a propus să ne furnizeze material uman. I-am mulţumit firesc, dar în sinea mea mă gîndeam cam aşa : va fi interesant să studiem cromozomii umani atunci cînd vom avea ceva mai puţin de lucru, întrucît fiecare ştie că numărul diploid al acestor cromozomi este 48 şi avem foarte puţin de aflat despre ei la ora actuală." [1].

[1] Rostand, J., *Corespondenţa unui biolog*, Edit. ştiinţifică şi enciclopedică, Bucureşti, 1975, p. 124.

Ford se înşela, ca toţi cei care studiau cromozomii drosofilei şi ai porumbului. Ei nu bănuiau că, în 1959, se va scrie una dintre cele mai importante pagini din istoria biologiei. Atunci, o mică echipă de citogeneticieni francezi, alcătuită din Turpin, Lejeune şi Gautier anunţă că copiii cu sindrom Down au 47 de cromozomi. Descoperirile vin ca o avalanşă. Pretutindeni se căutau noi modificări cromozomiale, noi sindroame.

„Pentru un om de vîrsta mea, adăuga Rostand, care a cunoscut perioada resemnării, ba chiar a descurajării în ceea ce priveşte cromozomii umani, surpriza de a afla că, după scîncetul unui prunc, clinicianul este astăzi în stare să diagnosticheze pierderea braţului unui anumit cromozom, este imensă." [1].

La începutul acestui deceniu s-a descoperit că toţi cromozomii sînt constituiţi dintr-o serie caracteristică de benzi, care reaminteau de cele văzute la cromozomii giganţi ai drosofilei (fig. 3). Un nou moment de entuziasm. Dintr-o dată citogenetica şi-a revizuit metodele. Avea posibilitatea de a studia structura fină a cromozomilor, de a vedea ceea ce nu putea remarca cu mijloacele tradiţionale. Primii mari beneficiari sînt evoluţioniştii. Ei află, cu oarecare uimire, că apariţia unei specii poate fi finalul unei singure modificări de structură cromozomială (v. cap. *Drumurile evoluţionismului).* Iar medicina face un nou efort de adaptare. Pe lista bolilor cromozomiale se adaugă noi entităţi, iar vechile sindroame sînt subdivizate în funcţie de dimensiunea modificării cromozomiale ; se conchide că anomaliile cromozomiale sînt una dintre cauzele majore ale malformaţiilor congenitale, ale sterilităţii şi ale intersexualităţilor. Capitolul abia se scrie. Ar fi prea devreme să spunem ce a însemnat studiul benzilor cromozomiale pentru biologie şi medicină. Dar este mai presus de orice îndoială că este numai o etapă. Cîndva, în deceniile următoare, cînd vor fi localizate toate genele şi se va determina orice modificare cantitativă a lor, cercetările de azi vor fi reamintite doar de istoria ştiinţei.

[1] Rostand, J., op. cit., p. 123.

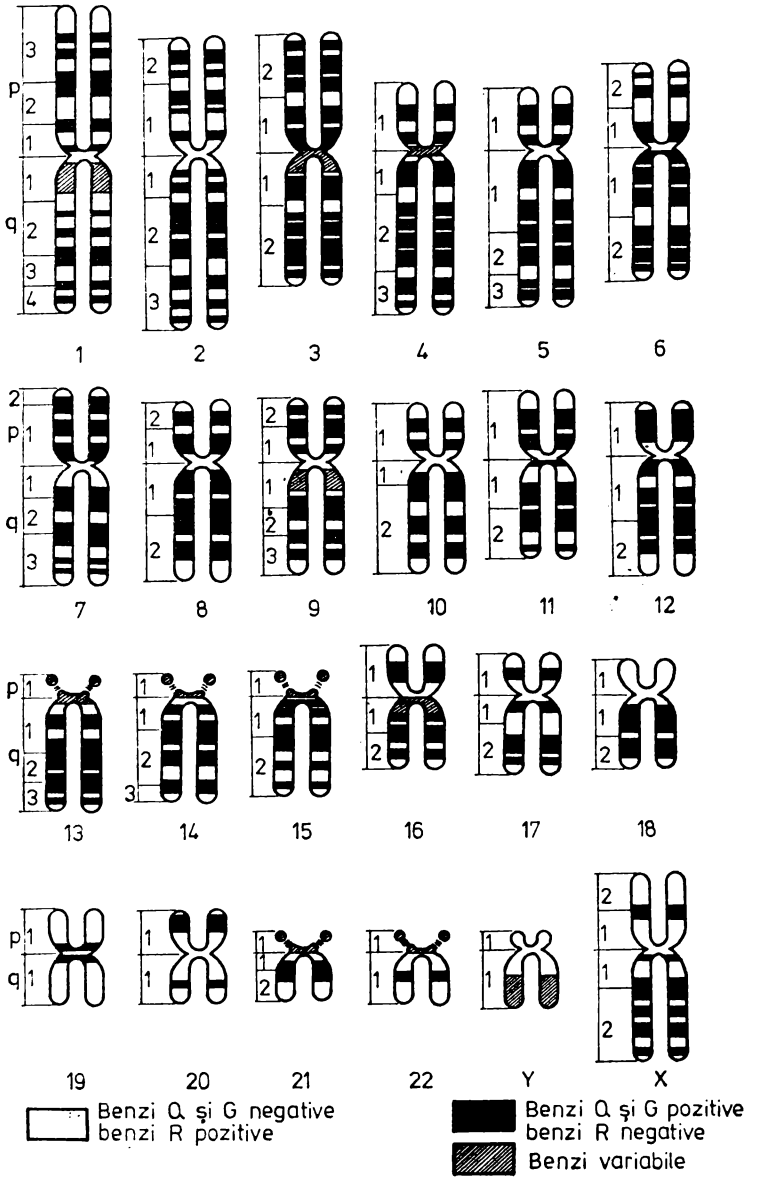


Fig. 3. Reprezentarea diagramatică a benzilor cromozomiale.

În 1908, E. B. Wilson încerca să rezolve una dintre marile necunoscute ale biologiei. „Rezultă sexul — aşa cum s-a crezut foarte mult timp — dintr-un răspuns al organismului la stimuli externi sau este ordonat de factori interni şi, dacă este aşa, care este natura lor ?" Cu 12 ani mai înainte, tot el conchidea că „sexul nu este determinat ereditar, ci prin efectul combinat al condiţiilor externe" [1]. De data aceasta îşi schimbase părerea. Sexul este determinat de factori interni existenţi în celulele germinale. Nici n-ar fi putut formula altă ipoteză ! În cursul ultimilor ani ai deceniului 1 a fost descoperit un cromozom particular cu rol necunoscut. Poate tocmai de aceea a fost numit cromozomul *X*. Importanţa lui fusese bănuită încă din 1901 de biologul american McClung. Wilson spunea atunci : „Noi ştim că singura calitate care separă membrii unei specii este aceea a sexului. Şi diferenţierea ar putea fi atribuită misteriosului *X* !" [2]. În acelaşi deceniu s-a descoperit şi cel de-al doilea determinant al sexului, cromozomul *Y*.

Faptele s-au acumulat rapid şi convingător. În jurul anului 1920 era o certitudine că sexul organismelor superioare este determinat de cromozomi, în momentul fertilizării. La cele mai multe specii, masculul are doi cromozomi diferiţi, *XY*, şi femeia doi *X* (*XX*). Nimic mai firesc decît concluzia lui Wilson : „Natura ne oferă într-adevăr o serie de experimente, realizate sistematic pe scară largă, care oferă date cruciale asupra relaţiei dintre cromozomi şi ereditate." [3] De atunci, nimeni n-a mai pus la îndoială rolul cromozomilor de sex în diferenţierea sexuală.

DETERMINAREA CROMOZOMIALĂ A SEXULUI LA OM

Orice femeie normală are doi cromozomi *X*, iar orice bărbat un singur *X* şi un singur *Y*. În timpul formării gameţilor (ovulelor şi spermatozoizilor), numărul total de

[1] Mittwoch, U., *Sex Chromosomes*, în Academic Press, New York, London, 1967, p. 1.

[2] Wilson, E. B., *The Cell in Development and Heredity*, MacMillan, New York, 1925.

[3] Wilson, E. B., *op. cit.*

cromozomi se înjumătăţeşte şi astfel fiecare celulă germinală matură are, pe lîngă cei 22 de *autozomi* şi un singur cromozom de sex — ovulele întotdeauna au *X*, iar spermatozoizii fie un *X*, fie un *Y*. Sexul produsului de concep-

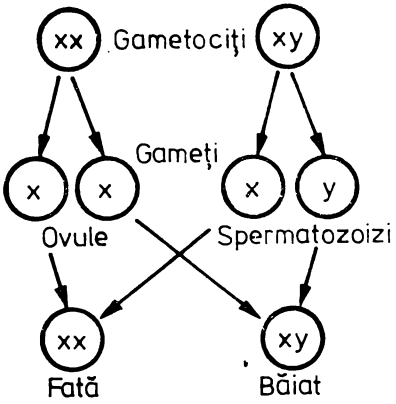


Fig. 4. Mecanismul determinării cromozomiale a sexului.

ţie depinde exclusiv de natura cromozomului de sex, al spermatozoidului fecundat (fig. 4). Teoretic, va rezulta un număr egal de fete şi de băieţi. Toate celulele unui organism vor avea aceeaşi structură, fie *XX*, fie *XY*, cu excepţia gameţilor şi a unor tulburări genetice despre care se va vorbi mai tîrziu.

*

Ideea că diferenţierea sexuală nu se opreşte la nivelul organelor genitale şi al comportamentului, ci coboară adînc spre unităţile „elementare" ale organismului, celulele, era firească. Era firească, deoarece fiecare sex are gonozomi caracteristici, în fiecare celulă a unei femei există doi cromozomi *X* şi în fiecare celulă a unui bărbat un cromozom *X* şi unul *Y*. *Aceasta este de fapt teoria cromozomică a eredităţii.* Nu cumva — întrebarea revenea mereu în genetică — celulele feminine sau masculine prezintă particularităţi ? Era greu de presupus, dar nu era exclus. La începutul secolului, Ramon y Cajal descoperea, în neuronii cîinelui, o mică formaţiune cu localizare specifică. Observaţia venea însă prea devreme. Nimeni nu era pregătit s-o interpreteze corect. După 40 de ani, formaţiunea a fost redescoperită în neuronii pisicilor femele.

H.L. Barr și E.G. Bertram au căutat prezența ei și la mascul, tot în neuroni. Era absentă. Era o primă indicație că o femelă este o femelă în toate celulele ei, după cum un mascul este un mascul în toate celulele lui. Se pare,

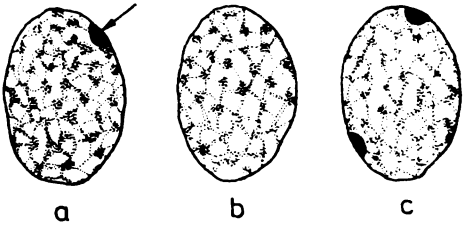


Fig. 5 Cromatina sexuală ; *a* — celulă cu un singur corpuscul cromatinian ; *b* — celulă fără corpuscul ; *c* — celulă cu doi corpusculi cromatinieni.

scriau ei, „că nu toți știu că sexul unei celule somatice atît de mult diferențiată, cum este neuronul, poate fi detectat cu un echipament simplu, cum este microscopul, după colorarea obișnuită a țesutului !" Așa fusese detectată *cromatina sexuală*. Indicația a devenit curînd o certitudine : aceeași formațiune este prezentă și în toate celelalte celule ale femeii. Formațiunea a fost numită *cromatină sexuală* și, de atunci, a devenit o parte a geneticii, în general, și umane, îndeosebi. A fost o descoperire care a extins brusc orizontul cunoașterii umane, a dat o nouă dimensiune geneticii medicale (fig. 5).

Dar ce este cromatina sexuală ? O mică formațiune triunghiulară sau planconvexă, cu diametrul variind între 0,7—1,2 microni, lipită de cele mai multe ori de fața internă a membranei nucleului celular. Este prezentă la toate mamiferele femele, cu excepția oposumului, într-un număr variabil de celule, cel puțin 20%. Lipsește deci la toți bărbații normali. Normali, deoarece există bărbați *cromatin-pozitivi* (cu cromatină sexuală), după cum există și femei *cromatin-negative* (fără cromatină sexuală). Aproape întotdeauna femeile și bărbații cromatin-pozitivi au o singură formațiune. Extrem de rar apar femei și bărbați cu două formațiuni.

Cromatina sexuală a fost descoperită înainte de punerea la punct a metodelor de studiu a cromozomilor. De aceea, interpretarea ei inițială a fost eronată. S-a crezut că femeile cromatin-negative ar avea o structură cromozomială masculină *(XY)*. Mai tîrziu, faptele s-au clarificat.

Sînt cromatin-pozitive toate organismele cu doi cromozomi *X* şi sînt cromatin-negativi toţi indivizii cu un singur *X*, indiferent de numărul gonozomilor *Y*. S-au explicat, de asemenea, şi variaţiile numerice ale corpusculilor cromatinieni. Numărul lor este egal cu numărul cromozomilor *X—1*. Deci o femeie normală, *XX*, sau un bărbat, *XXY*, sînt cromatin-pozitivi, cu o singură formaţiune. Femeile *XXX* sau bărbaţii *XXXY* au două cromatine sexuale. Apoi, femeile cu un singur *X* şi cazurile excepţionale cu *XY*, bărbaţii *XY* şi *XYY* sînt cromatin-negativi. Această regulă este valabilă numai pentru organismele diploide cu 46 de cromozomi. Ea se modifică la cele poliploide — cu mai multe seturi de cromozomi — dar ele sînt atît de rare la om, încît au numai o importanţă teoretică.

Dimorfismul sexual este prezent şi în anumite globule albe, mai exact în polimorfonucleare. La organismele *XX* apare o formaţiune tipică numită foarte sugestiv, datorită formei sale, „băţ de tobă" sau, mai simplu, „nodul de sex", Are un „cap" cu diametrul de 1,5 microni şi este prins printr-un filament subţire de unul dintre lobii nucleului (fig. 6).

Cromatina sexuală este deci o particularitate a indivizilor *XX*. De ce numai a lor ? Explicaţia este simplă. Un organism are nevoie de un singur *X*. Celălalt, sau ceilalţi, se inactivează, se condensează curînd după naştere şi formează cromatina sexuală. Inactivarea are un caracter întîmplător. Formează cromatina sexuală fie *X*-ul matern, fie *X*-ul patern. Toate celulele-fiice vor păstra imaginea primului eveniment. Aşa încît, o femeie normală este de fapt un mozaic format din celule în care funcţionează un *X*, matern, de pildă, alături de celule în care funcţionează celălalt *X*. Este cert că este aşa, deoarece, dacă ar fi activi

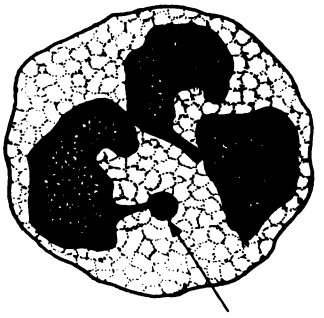


Fig. 6. Leucocit cu „băţ de tobă".

ambii gonozomi *X*, atunci la femeie ar exista o cantitate dublă de enzime (este vorba, firește, numai despre enzimele controlate de genele situate pe *X*). Or, cantitatea de enzime este egală la ambele sexe.

Evidențierea cromatinei sexuale face parte acum dintre metodele de rutină ale geneticii. Ea are însă limite : se poate determina numărul gonozomilor *X*, dar niciodată cel al gonozomilor *Y*. O femeie cromatin-negativă poate fi la la fel de bine *45X*, adică are un singur gonozom *X* sau *XY*. La fel, în fața unui bărbat cromatin-pozitiv se naște aceeași întrebare : este *XX*, posibilitate excepțional de rară, *XXY* sau *XXYY* ? Bineînțeles, ar fi foarte simplu să studiem cromozomii. În practică nu este însă atît de ușor. Pentru aceasta, genetica avea nevoie de o tehnică curentă și din nou hazardul a ajutat-o !

T. Caspersson a remarcat, din întîmplare, că un antimalaric banal, atebrina, are o proprietate ciudată. Se fixează preferențial pe anumite zone ale cromozomilor. În lumină ultravioletă apar zone fluorescente și mai puțin fluorescente. În mod cu totul particular, atebrina se fixează pe brațele lungi ale Y-ului. Pornind de aici, P.L. Pearson (1970) a vrut să vadă dacă nu cumva, folosind aceeași tehnică, nu apare „ceva" caracteristic în nucleii celulelor din mucoasa bucală. Spre surprinderea lui, la bărbați se vede un punct intens luminos care a primit numele de corpusculul *F*. La femeie este constant absent. Mai mult, la bărbații *YY* apar doi corpusculi. Dintr-o dată citogenetica a descoperit mijloacele de a stabili, cu certitudine, simplu și elegant, numărul cromozomilor de sex.

*

Th. H. Morgan și colegii lui descoperiseră existența anomaliilor cromozomiale și impactul lor asupra dezvoltării, în accepțiunea ei cea mai largă. Dacă toate speciile au un punct de plecare comun, universul lor genetic ar trebui să aibă o organizare similară. În deceniul al treilea al secolului nostru ideea era șocantă, dar plauzibilă. Dacă mutațiile sînt un fenomen universal, de ce n-ar fi și aberațiile cromozomiale ? Se poate presupune, deci, că unele dintre malformațiile grave ar fi consecința unui asemenea accident. În 1932, P. J. Waardenberg a sugerat citologilor să studieze cromozomii sindromului Down, să vadă dacă nu cumva există cromozomi în plus sau în minus sau, dacă

nu cumva, un cromozom a fuzionat cu alt cromozom. El presupunea că sindromul Down ar fi condiţionat de un exces de material genetic. Ideea lui n-a avut nici un ecou. Dar Waardenberg a avut dreptate. În 1959, în istoria biologiei începea un capitol nou, cu repercusiuni neaşteptate. Cădeau ultimele bariere ale curentului antigenetic (deşi se mai auzea, ici şi colo, că nu există cromozomi, că ceea ce se vede sînt artefacte). Mult mai importante au fost urmările practice. Cîteva sindroame cunoscute de clinicieni, atribuite celor mai variate cauze, devin modele de boli cromozomiale. În acelaşi timp se anunţă noi entităţi. Lumea medicală este entuziasmată şi, bizar, speriată. Entuziasmată, deoarece începe să înţeleagă originea multor sindroame malformative, şi speriată, deoarece, brusc, îşi dă seama că medicina modernă înseamnă genetică. Limitele, şi aşa greu de definit, ale medicinii se extind uimitor de mult.

Descoperirile vin în lanţ. Ele nu pot fi ordonate decît dacă se cade de acord asupra unui sistem de clasificare a cromozomilor umani. Prima conferinţă internaţională de citogenetică a avut loc la Denver (California, 1960). Atunci, cei 46 de cromozomi au fost împărţiţi în 7 grupe, de la *A* la *G*, fiecare grupă avînd un număr specific de perechi cromozomiale. Clasificarea a fost ameliorată, apoi, de mai multe ori.

ACCIDENTELE (ANOMALIILE CROMOZOMIALE)

În toată perioada de fertilitate, femeia elimină, periodic, lunar, un ovul. Tot de la pubertate, bărbatul produce permanent, într-un flux neîntrerupt, spermatozoizi. Atît ovulul, cît şi spermatozoidul sînt rezultatul final al unor diviziuni celulare în cursul cărora numărul de cromozomi se reduce (fenomen numit *meioză*). Totul implică o exactitate desăvîrşită. Şi de cele mai multe ori aşa se întîmplă. Dar accidentele fac parte şi din natură. Se poate întîmpla ca separarea cromozomilor în timpul diviziunii să nu se facă corect, astfel încît într-o celulă-fiică să treacă doi cromozomi, iar în cealaltă nici unul....

Intervine apoi hazardul. Dacă un spermatozoid cu 24 de cromozomi va fecunda un ovul normal, produsul de concepţie va avea un cromozom mai mult. Dacă el va trăi

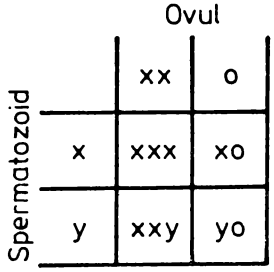


Fig. 7. Model pentru formarea anomaliilor cromozomiale.

sau nu, va depinde de cromozomul implicat. Pentru a simplifica faptele, iată un model de formare a anomaliilor cromozomilor de sex (fig. 7). Mai rar, accidente similare survin după fecundare. De data aceasta celula are însă 46 de cromozomi. În urma neseparării cromozomilor unei perechi oarecare, vor rezulta două celule diferite, una cu 47 și una cu 45 de cromozomi. Dacă nu se mai întîmplă nimic deosebit, organismul va fi constituit din celule cu număr inegal de cromozomi (mozaic) [1].

Anomaliile cromozomiale sînt rare, dar nu excepțional de rare. După numeroși ani de eforturi sistematice, făcute în multe colțuri ale lumii, s-a ajuns la concluzia că la fiecare 1 000 de nou-născuți, 3 au o aberație a cromozomilor de sex :

bărbați	47, *XYY*	0,09%
bărbați	47, *XXY*	0,10%
femei	45, *X*	0,02%
femei	47, *XXX*	0,08%

O singură grupă de anomalii este inferioară așteptărilor, cea a femeilor cu un singur cromozom *X*. Explicația este simplă : imensa lor majoritate a fost eliminată la începutul vieții lor intrauterine.

Nu am inclus în acest tabel o anomalie „ciudată" — femeile *46, XY*. Incidența lor este însă foarte mică : 1/10 000.

Dintre aberațiile autozomale, una singură este mai des întîlnită : *trizomia 21 (sindromul Down)*. Frecvența este

[1] Milcu, Șt. M., Maximilian, C., Ionescu, B., ***Citogenetica umană***, Edit. Acad. R.S.R., București, 1978.

aceeași în toate colțurile lumii, indiferent de țară, condiții sociale ori localizare climatică pe glob : 1/700 nou-născuți. Toate celelalte sînt extrem de rare.

Există, bineînțeles, și numeroase anomalii structurale. Și ele se întîlnesc sporadic.

Cumulînd toate accidentele cromozomiale cu efecte negative se ajunge la 0,5% sau ceva mai mult (R. Berger, 1975).

Erau primele date. Metodele ulterioare, mai fine, au demonstrat că estimările primare sînt inferioare realității, deoarece unii copii cu malformații grave sînt și ei, de fapt, purtători ai unei aberații cromozomiale — insesizabilă atunci, cu tehnicile utilizate. Este iminentă o reevaluare a frecvenței acestora, estimînd că în curînd se va demonstra existența, la cel puțin 0,8—1% dintre toți nou-născuții, a unei modificări cromozomiale, cu efecte evident nefavorabile.

Cu relativ puține excepții (este vorba despre accidentele care survin după fecundare), accidentele cromozomiale sînt prezente în momentul concepției. Destinul embrionului va depinde de numărul cromozomilor supranumerar sau lipsă, de natura lor, de dimensiunile aberației.

S-a remarcat că 25%, sau poate 50% dintre produșii de concepție se pierd în primele luni de viață intrauterină. Fenomenul a fost remarcat în multe specii animale, inclusiv la om. S-a bănuit, la început, că selecția naturală „trebuie" să elimine eșecurile — embrionii anormali. Firește, nu pe toți, ci preferențial, pe cei cu anomalii majore, care oricum ar fi dispărut curînd după naștere. Studiul acestor embrioni eliminați a demonstrat că premisa este corectă : imensa lor majoritate au malformații importante, iar procentul cel mai mare al acestor malformații — 99% — este întîlnit printre embrionii care mor în primele trei săptămîni, pentru ca apoi să scadă, substanțial și progresiv, cu vîrsta.

Nu rareori s-a sugerat că moartea intrauterină ar fi condiționată genetic. Nici una dintre aceste ipoteze nu a putut fi însă confirmată. Descoperirea cromozomilor a deschis un capitol nou și fecund în genetică. Pentru prima dată a devenit evident că accidentele cromozomiale sînt responsabile de o mare parte dintre avorturile spontane.

Datele sînt edificatoare : aproape 80% dintre embrionii mai mici de 2 luni sînt purtătorii unei anomalii cromozomiale ; printre embrionii mai mari, procentul scade la 25% ; aproape întotdeauna este vorba despre anomalii numerice (Boué, 1973).

Dar nu toţi embrionii anormali dispar. O parte, în funcţie de natura cromozomului implicat, supravieţuiesc furtunii începutului şi se dezvoltă cu preţul unor malformaţii, mai mult sau mai puţin grave. Uneori, ei vor fi descoperiţi tîrziu, la pubertate, sau după aceea ; alteori, nu vor fi descoperiţi niciodată ; iar, în alte cazuri, complexitatea malformaţiilor este atît de evidentă, încît existenţa aberaţiilor cromozomiale este bănuită imediat după naştere.

Ca un principiu general, anomaliile cromozomilor de sex au efecte mult mai puţin importante decît cele autozomale. Ele tulbură electiv dezvoltarea gonadelor şi facultativ dezvoltarea psihică. Face excepţie numai aberaţia *45,X*–copiii au numai un singur cromozom de sex *X*. Copiii cu această anomalie au numeroase malformaţii caracteristice [1].

Din această prezentare succintă se desprind cîteva dintre marile idei pe care medicina le datorează citogeneticii şi pe care le prezentăm în continuare.

Numeroase sindroame pe lîngă care medicina a trecut în repetate rînduri sînt expresia unei anomalii cromozomiale numerice sau structurale. Foarte probabil, numeroase alte malformaţii complexe, deseori letale, care nu au nici o explicaţie sau care, în lipsa altei ipoteze, sînt atribuite mediului, au aceeaşi origine. Nu ar fi exclus ca în viitorul apropiat să se ajungă la concluzia — firească pentru un genetician — că marea majoritate a malformaţiilor congenitale sînt genetice sau parţial genetice, ceea ce implică şi un coeficient mezologic important.

Fiecare anomalie cromozomială antrenează un tablou clinic mai mult sau mai puţin caracteristic. Uneori consecinţele sînt atît de uniforme — atît cît se poate vorbi de uniformitate în biologie — încît toţi bolnavii au un „aer comun". Similitudinile trec frontierele raselor : toţi copiii cu sindrom Down seamănă între ei, indiferent dacă s-au născut în sahelul sudsaharian sau într-un mare oraş euro-

[1] Milcu, Şt. M., Maximilian, C., Ionescu, B., *Endocrinopatiile genetice*, Edit. Academiei R.S.R., Bucureşti, 1968.

pean ; privit de pe alte poziții, cele ale evoluționismului, este o nouă dovadă a unității noastre de specie.

Datorită citogeneticii, medicina a înțeles că sterilitatea — o problemă mereu actuală — este și ea mult mai des decît s-a crezut vreodată, urmarea accidentelor cromozomiale. Nu de puține ori se întîlnesc bărbați aparent normali, cu variate tulburări de dinamică sexuală, cu un cromozom *X* suplimentar sau cu un *Y* în plus. Sterilitatea poate fi la fel de bine și consecința unei redistribuiții (alta decît cea normală) a materialului genetic al unuia dintre părinți. Ei sînt aparent normali, dar toți produșii lor de concepție vor fi eliminați la începutul vieții intrauterine.

Tot citogenetica a demonstrat că numeroși înapoiați mintali au o anomalie cromozomială oarecare. De asemenea, un procent relativ mic dintre bolnavii cu tulburări psihice majore au o aberație a cromozomilor de sex.

Citogenetica a micșorat permanent cîmpul necunoscutelor medicinii și biologiei. Și acesta este numai începutul. Cînd va exista posibilitatea să se studieze genele, se va descoperi, încă o dată, că din punctul de vedere biologic, ereditatea are un rol important în întreaga noastră evoluție individuală.

LOCALIZAREA GENELOR

Iată una dintre cele mai grandioase aventuri ale geneticii, una dintre paginile care deschid marele capitol al controlului eredității.

Genetica moleculară știa relativ mult despre gene, despre structura și funcția lor, dar — cu puține excepții — nu știa aproape nimic despre localizarea lor în cromozomi. Cum poți oare să stabilești locul pe care îl ocupă o genă în cromozomi, cînd nu știi exact cîte gene sînt ? Apoi, cum poți să precizezi poziția genelor, cînd nu cunoști decît rolul unui procent aproape neglijabil dintre ele ?

La începutul cercetărilor, geneticienii erau realmente fericiți dacă puteau spune că o genă este autozomală sau gonozomială. Ei operau, atunci, doar cu mutații cu efecte detrimentale, mai mult sau mai puțin evidente, făceau arbori genealogici și analizau modul de transmitere a caracterelor ereditare.

În acest fel au reușit să demonstreze că hemofilia sau daltonismul — pentru a nu reaminti decît două dintre cele

mai celebre exemple — sînt situate de gonozomul X. Munca lor se putea spune că era uşoară, deoarece aveau suficient de multe familii de investigat, iar transmiterea mendeleeană era clară. Metoda în sine nu putea să rezolve însă decît o parte neînsemnată din marele număr de mutaţii.

Mult mai confuză era poziţia gonozomului Y. Deşi, aparent, situaţia ar fi trebuit să fie clară : un caracter condiţionat de o mutaţie localizată pe Y se transmite numai din tată în fiu, de-a lungul unui număr mare de generaţii, dacă bineînţeles purtătorii sînt fertili. Dar, după numeroase cercetări, a devenit cert că o singură mutaţie pare să îndeplinească această condiţie : aceea care determină dezvoltarea exagerată a părului din urechi. Atît !

Pentru localizarea mutaţiilor autozomale nu exista nici o soluţie.

Situaţia s-a schimbat radical în ultimii ani. Ea este rezultatul a două realizări tehnice remarcabile : prima este ameliorarea culturilor de celule, mai exact abilitatea de a fuziona celule cu origini diferite, iar a doua, identificarea exactă a tuturor perechilor de cromozomi.

Celulele animale cresc în culturi de cel puţin 60 de ani. Dar este vorba de culturi de ţesuturi şi nu culturi de celule, adică de populaţii constituite din indivizi. Obţinerea de culturi de celule a făcut posibilă catagrafierea genelor. Totul a început în 1960, cînd cercetătorii Barski, Sorieul şi Cornefert au descoperit că din amestecul a două linii celulare de şoarece a apărut o linie nouă, al cărei număr de cromozomi corespunde sumei cromozomilor celor două linii iniţiale. Celulele noii linii s-au născut în cercetările de laborator, din fuzionarea a două celule. Fiecare celulă hibridă avea un singur nucleu. Surprinzător, ea era capabilă să se dividă, păstrîndu-şi tot materialul genetic. Şapte ani mai tîrziu, Boris Ephrussi şi colegii lui au făcut o observaţie senzaţională, în accepţiunea cea mai strictă a cuvîntului : pot fuziona nu numai celule somatice din aceeaşi specie — om-om sau şoarece-şoarece de exemplu — dar şi celule din specii diferite — om-şoarce, de pildă. Hibrizii au însă o ciudată particularitate : pierd rapid o parte din cromozomi. Eliminarea cromozomilor nu este totală pentru că, după o reducere iniţială masivă, numărul de cromozomi se stabilizează. Eliminarea are un caracter preferenţial. În fuziunile interspecifice se pierd îndeosebi

cromozomii unei specii. Astfel, în hibrizii de celule omşobolan sînt expulzaţi cromozomii şobolanului.

Se studiază biochimic un număr de enzime şi se determină cariotipul. Dacă o enzimă dispare şi, paralel, a fost eliminat un cromozom dat, se conchide că gena este situată pe acel cromozom.

Barbara Migeon şi Mary Weiss au reuşit să localizeze o genă pe o cale diferită. În experienţe — rămase înscrise în istoria geneticii — au hibridat celule de şoarece deficiente pentru o enzimă — timidin-kinaza — cu celule umane normale. Celulele formate au început să elimine treptat cromozomii umani. Şi i-au expulzat pe toţi, cu excepţia unuia singur, a cromozomului *17*. În acest timp, enzima era prezentă în celulă. Ultimul cromozom nu mai „putea" fi eliminat, deoarece celula ar fi murit. S-a produs deci un fenomen de selecţie. Important, în contextul de faţă, este faptul că gena a fost localizată.

P. M. Price (1972) a imaginat o metodă şi mai fertilă. A sintetizat, în condiţii de laborator, un *ARN* specific şi l-a marcat cu izotopi. Apoi a urmărit locul unde se fixează. El nu se poate uni decît cu *ADN*-ul care îl sintetizează, într-o zonă bine definită, de pe un cromozom dat. În acest fel, a precizat poziţia genelor care controlează sinteza hemoglobinei. Mai există şi alte metode, dar ele sînt mai puţin demonstrative.

În acest fel *s-a conturat prima hartă cromozomială umană.* Este adevărat că pînă acum s-au localizat ceva mai mult de 100 de gene, dar este sigur că în viitorul apropiat numărul lor va creşte considerabil.

Care este poziţia cîtorva dintre aceste gene ?

Sistemul sanguin *Rhesus* este controlat de 12 gene situate pe cromozomul *1*. Pe cromozomul următor, *2*, se găseşte gena care asigură sinteza lanţurilor α ale hemoglobinei. Pe cromozomul *4*, probabil, genele pentru sinteza lanţurilor β, γ, ς ale aceleiaşi substanţe. Pe cromozomul *6*, este celebrul sistem imunitar *HL-A*. Pe cromozomul 7 se găseşte factorul *Hageman*, implicat în procesul de coagulare, iar pe cromozomul *9*, gena pentru sistemul sanguin *ABO*. S-au localizat şi cîteva boli ereditare (evident, mutaţiile pentru aceste boli). Astfel, o formă de cataractă este condiţionată de o mutaţie situată pe cromozomul *1*,

iar o formă de atrofie musculară de o genă de pe cromozomul *13* (J.C. Benoit, 1976).

Şi acesta este numai începutul !

CONSECINŢELE VARIABILITĂŢII GENETICE

Una dintre tezele fundamentale ale geneticii moderne este aceea că oamenii sînt heterozitoţi pentru majoritatea — dacă nu cumva pentru totalitatea — genelor lor. Acest univers genetic unic va influenţa întreaga existenţă umană, inclusiv adaptarea la circumstanţele, atît de complexe, care definesc civilizaţia modernă. Faptul este imperios necesar într-un mediu care seamănă din ce în ce mai puţin cu cel în care, şi din care am evoluat, mediu care se modifică uluitor de rapid. Industria, de pildă, produce şi aruncă în circulaţie substanţe pe care nu le-am mai cunoscut. Iar printre ele, un loc major îl ocupă medicamentele. Permanent, industria farmaceutică creează noi produse, eficace sau mai puţin eficace, pe care practica le acceptă. Foarte mult timp s-a crezut că dacă se administrează un medicament dat, într-o anumită doză, unui număr oarecare de persoane, toate vor reacţiona în acelaşi fel. Or, s-a demonstrat că pătruns în organisme diferite, acelaşi medicament are destine diferite în funcţie de structura genetică individuală. În general, el este degradat şi apoi eliminat. Descompunerea lui implică participarea unui număr oarecare de enzime, enzime care pot fi prezente sau nu (şi enzimele sînt controlate genetic). Astfel, medicamentul respectiv, administrat în aceeaşi doză unor bolnavi de aceeaşi vîrstă şi sex, are urmări aproape imprevizibile. La unii bolnavi apare răspunsul terapeutic scontat, la alţii nu apare nici un răspuns, iar la alţii apar fenomene toxice, mai mult sau mai puţin grave. Nu o dată s-a spus că rareori medicamentele se comportă conform aşteptărilor.

Ramura geneticii care studiază răspunsul individual la medicamente se numeşte *farmacogenetică* [1]. Farmacogenetica a demonstrat că anumite reacţii neobişnuite la medica-

[1] Cuparencu, B., în *Biologia moleculară şi medicina internă*, Edit. Medicală, Bucureşti, 1971, p. 327.

mente, uneori grave, sînt datorate unui caracter ereditar.

Exemplul care urmează este deosebit de concludent. „Izoniazida" este un medicament larg utilizat în tratamentul tuberculozei. După administrare, ea este transformată în ficat de către o enzimă, acetilcoenzima A. Pentru a putea înțelege exemplul, trebuie spus că există mai multe forme de enzime și diversitatea lor explică de ce, după aceeași doză, unii bolnavi elimină repede medicamentul, iar alții lent. Ca atare, unii au o concentrație plasmatică mai mare, iar alții mai mică. În funcție de viteza de eliminare a medicamentului s-au deosebit două grupe de indivizi : inactivatori rapizi și inactivatori lenți. Procesul este condiționat genetic. Inactivatorii lenți sînt homozigoți pentru o mutație care blochează sinteza enzimei. Inactivatorii rapizi sînt heterozigoți sau homozigoți normali. Este interesant că gena pentru inactivare lentă are o distribuție geografică particulară : este relativ frecventă printre „europizii" și „negrizii" din Statele Unite — 50—55% — și foarte rară printre eschimoși și japonezi — 10%. Structura genetică nu influențează eficacitatea tratamentului. Și inactivatorii rapizi și inactivatorii lenți răspund la fel de bine la izoniazidă. Pînă la folosirea paralelă a izoniazidei cu vitamina B_6, structura genetică a bolnavilor influența apariția unor complicații : inactivatorii lenți făceau mai des, decît inactivatorii rapizi, polinevrită.

Uneori efectele diversității biochimice individuale sînt mult mai importante. Conform unei cercetări făcute în S.U.A., la fiecare 20 de bolnavi unul este admis în spital pentru complicații consecutive administrării de medicamente. Valorile sînt impresionante. Ele demonstrează nu că medicamentele sînt toxice, ci că medicamentele pot avea consecințe în funcție de structura genetică a individului.

Dintre exemplele care ilustrează această afirmație am ales unul : enzima *glucozo-6-fosfat-dehidrogenaza.* Se știe de mult timp că, în urma unei mutații, activitatea acestei enzime scade. Se cunosc cel puțin 80 de mutații diferite. În S.U.A., 10% din populația neagră este purtătoarea unei carențe enzimatice, iar în toată lumea există cel puțin 100 de milioane de deficienți. Cea mai mare frecvență este întîlnită în regiunile cu malarie. Gena care condiționează sinteza enzimei este situată pe cromozomul *X.* Mutația se transmite recesiv, legat de sex. Ca atare, cei mai mulți

afectaţi sînt bărbaţi. În mod obişnuit purtătorii nu manifestă nici un fel de tulburări clinice, dacă nu primesc anumite medicamente. Lista lor este destul de mare : acid acetil-salicilic, antipirină, fenacetin, sulfamide, chinină... După asemenea medicamente fac o anemie particulară, relativ severă. Aceeaşi tulburare apare şi după ingestia unui soi de fasole *(Vicia faba)* sau chiar după inhalarea polenului aceleiaşi plante (favism, binecunoscut în multe regiuni din bazinul mediteranean).

Nu întotdeauna relaţia cauză-efect este atît de evidentă. Uneori se constată doar existenţa unei asociaţii. De pildă, *fenil-tiocarbamida* este o substanţă banală, cu gust particular. Dar nu toţi îi simt gustul. Pentru aproximativ 30% dintre persoane ea nu prezintă nici o particularitate. Ceilalţi 70%, care o folosesc, fac, în schimb, mai des gușă nodulară (numele este sugestiv). Bineînţeles, s-au avansat mai multe explicaţii, dar nici una nu este satisfăcătoare.

Faptele, cum sînt cele de mai sus, şi multe altele încă, trebuie explicate. De ce, la urma urmei, există această considerabilă diversitate genetică ? Se va discuta mai pe larg, la capitolul consacrat evoluţionismului, semnificaţia polimorfismelor — cum sînt numite — şi variatele aspecte pe care le poate îmbrăca universul genetic. Deocamdată trebuie spus doar că distribuţia diferitelor mutaţii nu este — cel puţin în cîteva cazuri — întîmplătoare. Ele s-au fixat, deoarece au conferit purtătorilor un avantaj selectiv. Atunci selecţia naturală „nu avea de ales" între beneficii şi pierderi. Alternativa a apărut de-abia de cîteva decenii. Oricum, s-a stabilit că diferenţele individuale apar net şi faţă de medicamente.

MALFORMAŢIILE CONGENITALE

Malformaţiile congenitale fac parte din istoria vieţii. Au fost întîlnite printre animalele fosile şi uneori şi printre oamenii paleoliticului. Prin caracterul lor neobişnuit, uneori dramatic, malformaţiile au trezit emoţii intense, cu ecouri care au pătruns în arta şi literatura antică. O malformaţie binecunoscută, acondroplazia — o formă de nanism —, figurează în picturile egiptene de acum cinci mii de ani. Pe un vas de lut din Peru, de acum două mii de ani,

a fost pictat un copil cu buză de iepure (despicătură a buzei superioare), iar pe altul indivizi care nu aveau un membru.

Malformaţiile se reîntîlnesc în miturile şi legendele vechilor greci şi romani. Ciclopii populau peşterile de lîngă Etna, în care făureau fulgerele lui Zeus (ciclopia, prezenţa unui singur ochi, este o malformaţie gravă întîlnită şi la om şi la animale).

Destinul copiilor anormali era tragic. Spartanii îi aruncau în prăpastia Taygetos. Obiceiul n-a dispărut cu totul nici acum la populaţiile primitive. Astfel, amerindienii din bazinul Amazonului îşi părăsesc copiii malformaţi în junglă.

Malformaţiile au devenit oarecum incidental un domeniu al cercetării ştiinţifice. La începutul secolului trecut, J. B. Lamarck contura prima teorie transformistă. Inspirat de concepţiile lui G. Saint-Hilaire, vroia să demonstreze transformarea speciilor. Pentru a obţine specii noi, a încălzit ouă de găină. Spre uimirea lui, în locul unor animale necunoscute, n-a obţinut decît pui malformaţi. El n-a adus aşteptatele dovezi pe care le vroia evoluţionismul, dar a întemeiat o disciplină ştiinţifică nouă — *teratologia* — ştiinţa malformaţiilor. Lucrările sale au intrat în uitare pentru multe decenii. Spre sfîrşitul secolului trecut, teratologia a fost redescoperită şi de atunci a rămas una dintre preocupările biologiei.

Despre frecvenţa malformaţiilor congenitale se ştiu multe. Din multitudinea de date am ales pe unele mai concludente. Una dintre ele este rezultatul unei cercetări intense, efectuate în Japonia. La Hiroshima şi Nagasaki — primele ţinte ale bombardamentelor atomice de la sfîrşitul celui de-al doilea război mondial — au fost studiaţi, între 1948 şi 1954, aproape 65 000 de nou-născuţi. 1% dintre toţi copiii născuţi vii avea o malformaţie majoră. După studii suplimentare, estimarea iniţială a fost majorată la 1,34%.

De fapt, se pare că incidenţa malformaţiilor congenitale este similară la toate populaţiile lumii contemporane indiferent de condiţiile sociale, climat, naţionalitate, frecvenţa fiind în jur de 1,20%. Ne referim numai la malformaţiile importante !

Tipurile de malformaţii congenitale nu sînt aceleaşi la toate populaţiile. Nici n-ar putea fi aşa, deoarece grupele umane au un fond genetic diferit şi trăiesc în circumstanţe

mezologice diferite. De pildă, amerindienii și japonezii au relativ rar *anencefalie* și *spina bifida* (ambele aparțin marii categorii a defectelor de tub neural). În schimb, aceleași anomalii ating frecvențe neobișnuit de mari în Irlanda [1].

Există atît de multe cercetări asupra malformațiilor congenitale încît subzistă impresia că numărul necunoscutelor este mic. Realitatea este cu totul alta. Originea a 80% dintre malformații este neclară.

În condiții experimentale, pe animal, s-au descoperit nenumărați factori teratogeni. Însă extrapolarea lor în biologia umană nu este lipsită de riscuri. De aceea, din nevoia de a aduce faptele la dimensiunile lor reale, se admite că numărul agenților cert teratogeni este relativ limitat (s-au exclus factorii genetici).

*

O literatură impresionantă demonstrează cert că radiațiile ionizante au efecte teratogene. Exemplul cel mai concludent, și în același timp cel mai dureros, l-au oferit bombardamentele atomice de la Hiroshima și Nagasaki. Acolo s-a constatat că 50% dintre copiii iradiați intrauterin prezentau variate malformații și înapoiere mintală. Multe mame au avortat sau au născut copii morți. Doza de iradiere a fost însă extrem de mare. Au oare același efect și dozele utilizate în medicină ? Răspunsul este mult mai greu. Datele mai vechi sugerau că da. Informațiile recente sînt mai puțin concludente. După toate probabilitățile riscul este mic. Oricum, trebuie evitate iradierile în primele trei luni de sarcină.

*

În 1941, Gregg, un medic australian, descoperea că virusul rubeolei este agent malformativ. Copiii infectați în timpul vieții intrauterine prezentau o triadă caracteristică : malformații cardiace, cataractă și surditate. Nu întotdeauna defectele sînt prezente la naștere. Nu o dată surditatea a devenit evidentă tîrziu. De aceea Gregg remarca : „Este dificil să prevedem viitorul acestor nefericiți copii. Noi nu

[1] Milcu, Șt. M., Maximilian, C., *Genetica umană*, Edit. științifică ,București, 1966.

putem, în această etapă, să fim siguri că nu există şi alte defecte care nu sînt evidente acum, dar care vor apare pe parcursul dezvoltării." Gregg deschidea un nou capitol în teratologie. S-a crezut iniţial că toate virusurile au efecte similare. Timpul a infirmat această supoziţie. Pe listă au rămas doar virusul incluziunilor citomegalice, numit astfel deoarece dă naştere unor celule cu incluziuni mari, şi virusul herpetic. Mai puţin clar este rolul virusului varicelei şi al gripei. Dacă primul pare vinovat de apariţia unor malformaţii grave ale extremităţilor, de atrofii musculare şi de dezvoltarea unor tulburări psihice, ultimul — atît de obişnuit — pare inofensiv. În orice caz, toate cercetările complexe au dat rezultate negative.

S-a vorbit şi se vorbeşte încă mult despre relaţia dintre toxoplasmoză şi malformaţiile congenitale (toxoplasmoza este determinată de un parazit intracelular). Infecţia este relativ răspîndită, cele mai multe mame neprezentînd nici un simptom. Şi totuşi ele nasc deseori copii anormali.

Infecţiile fac parte din evoluţie, au fost prezente în toate populaţiile de hominide, dar ponderea lor a diminuat şi va diminua continuu.

*

Probabil toate avertismentele teratologilor ar fi rămas fără ecou dacă nu apărea talidomida. Este un sedativ fără efecte secundare importante. El a fost introdus în medicină în jurul anului 1960 şi recomandat de fabrica producătoare ca folositor mamelor în primele luni de sarcină. Consecinţele au fost tragice — cîteva mii de copii malformaţi grav. Mulţi dintre ei nu aveau braţe ; alţii nu aveau membre inferioare.

Lista medicamentelor teratogene cuprinde cîteva medicamente : testosteronul, progestativele de sinteză, anticonvulsivantele şi anestezicele.

Tragedia talidomidei nu a fost uitată. Datorită ei s-a înţeles că mamele nu au voie să ia nici un medicament în primele luni de sarcină. Şi tot datorită ei am înţeles că în mediul ambiant pot pătrunde factori teratogeni.

*

Malformaţiile sistemului nervos central — anencefalia, spina bifida şi anumite forme de hidrocefalie — ajungeau

la proporții surprinzător de mari în Anglia, Irlanda, Țara Galilor. La Dublin se apropia de 1%, procent mult prea mare pentru a nu trezi bănuiala că ar putea fi determinat de un factor oarecare de mediu. Cu toate acestea, mult timp s-a susținut că aceste malformații ar fi condiționate poligenic. Liniștea geneticienilor a început să se clatine în momentul în care Renwick (1974) [1], pe baza unor observații intense și a unor experiențe concludente, a sugerat că malformațiile sînt condiționate de cartofii vechi. De fapt, de un antibiotic cu care sînt tratați cartofii sau de o substanță oarecare care apare în cartofii înmagazinați. Este greu de precizat dacă într-adevăr cartofii sînt teratogeni. Dacă timpul va dovedi că este așa, atunci, cu siguranță, studiile își vor îndrepta atenția și spre această latură.

*

Așa cum spuneam, unul dintre cele mai ciudate aspecte din patologia umană rămîne frecvența constantă, în populațiile cercetate, a malformațiilor congenitale majore. De ce, cînd populațiile au origini etnice atît de diferite, trăiesc în condiții de mediu atît de variate, au obiceiuri alimentare atît de deosebite ? Pentru a ieși din acest impas, un cercetător ambițios — Lerner — a emis o ipoteză ieșită din comun. El presupunea că „malformațiile (pe care le numea fenodeviante) sînt determinate de proprietățile intrinseci ale eredității multigenice mendeleene, datorită căreia un anumit procent de indivizi cad, în fiecare generație, sub pragul de gene în formă heterozigotă necesar pentru dezvoltarea normală a organismului". Cu alte cuvinte, un embrion evoluează normal numai dacă are un procent minim de gene în stare heterozigotă. Aceleași gene, în stare homozigotă, condiționează însă apariția malformațiilor. Malformațiile congenitale ar constitui, astfel, sub raport genetic, un fenomen biologic.

Ipoteza a generat — nici nu se putea altfel — numeroase discuții contradictorii. Ea reflectă totuși unele din concepțiile actuale asupra evoluției. Dacă nu ar fi așa, cum s-ar putea explica de ce autohtonii americani și japonezi au nu numai aceeași frecvență generală, dar și

[1] Renwick, J. H., în *Congenital Defects*, Ed. Janerich D. T., Skalko R. G., Porter I. H., Academic Press, 1974, p. 185.

aceeași incidență a anencefaliei și a anomaliilor coloanei vertebrale ?

Un celebru genetician, Carr, remarca cu multă dreptate că fiecare nou-născut normal constituie un succes de care trebuie să fim mîndri, deoarece copilul a trecut cea mai dificilă perioadă a vieții lui, perioada intrauterină, perioadă de maximă sensibilitate.

ÎNCEPUTUL

Fără nici o îndoială ne apropiem mereu mai repede de momentul în care vom lupta eficient împotriva bolilor ereditare. Va fi o luptă îndelungată, poate la fel de îndelungată ca și existența speciei noastre. Medicina se va găsi permanent la confluența dintre victoriile medicinei și efectele detrimentale ale mediului sau ale hazardului — și unul și altul generează noi mutații.

Oricum, datoria geneticii — a geneticii medicale în special — este aceea de a diminua frecvența mutațiilor cu consecințe nefavorabile. Cu o singură condiție : să știm ce înseamnă o genă favorabilă și ce una nefavorabilă. Și pentru cine, pentru individ sau pentru populație ? Răspunsul nu este simplu. În mod obișnuit o mutație nefavorabilă este nefavorabilă și pentru individ și pentru specie. Dar nu este întotdeauna așa. Există mutații în formă heterozigotă indispensabile adaptării umane. Aceleași gene în formă homozigotă au consecințe negative. Sub raport biologic, strict biologic, ceea ce este util pentru populație nu este întotdeauna prielnic individului. Apoi nu trebuie să uităm că succesul evolutiv al omului a fost urmarea marii lui variabilități genetice. Mai devreme sau mai tîrziu, noi vom înțelege semnificația evolutivă a tuturor genelor și, implicit, vom ști ce gene trebuie păstrate.

„Păstrarea acestei poziții, spunea Vouilloz (1974), ar trebui să fie obiectivul primar al geneticii. Pentru a reuși, ar trebui convins oricine, persoană sau grup, că celălalt îl îmbogățește în măsura în care se deosebește de el." Este o afirmație care ilustrează nu numai un punct de vedere genetic, ci și umanismul acestei științe.

Întrebarea rămîne însă. Cum se poate prezerva diversitatea, eliminînd accidentele genetice ?

De trei sferturi de veac, pretutindeni se adună observaţii asupra bolilor ereditare. Deseori este vorba de cazuri din familii „izolate". Fiecare caz nou este înregistrat în „Catalogul caracterelor mendeleene" (McKusick, 1975) [1]. În această panoramă a biologiei umane figurează aproximativ 1 200 de trăsături dominante, 950 recesive autozomale şi 170 recesive legate de sex. Un număr deja impresionant. Majoritatea o constituie bolile ereditare (ceva mai mult de 2 000). Aşa cum am mai spus, catalogul este departe de a fi complet. În fiecare an se adaugă cel puţin 100 de tulburări genetice. Conform unei reguli „de aur", se publică numai cazurile familiale, concentrarea familială fiind cea mai convingătoare dovadă a naturii ereditare a tulburării. Ştim însă că acest criteriu lasă în afara cataloagelor numeroase observaţii izolate. De ce însă — şi întrebarea este foarte veche — un bolnav, cu o serie de malformaţii necunoscute, n-ar fi purtătorul unei mutaţii ? Sigur, el poate fi un handicap genetic dar, deseori, nu avem nici o posibilitate certă de a reliefa defectul primar. De curînd, malformaţiile sporadice au început să fie şi ele publicate. Cu siguranţă, cea mai mare parte sînt ereditare. S-a spus cea mai mare parte, deoarece nu se exclude posibilitatea ca unele să fie expresia acţiunii unui factor necunoscut de mediu. Dar, în timp, datorită progreselor biochimiei, se va descoperi eroarea iniţială, factorul primar care condiţionează bolile ereditare. Şi incertitudinile vor dispare. Mijloacele de prevenire şi combatere vor fi astfel mult mai eficiente.

Simultan, au început cercetările asupra frecvenţei bolilor ereditare la diverse populaţii. S-au studiat în mod deosebit aceste „laboratoare genetice" care sînt „izolatele". În ele s-au descoperit numeroase sindroame noi şi tot ele au demonstrat că mutaţiile pot atinge frecvenţe neobişnuite. Şi astfel s-a ajuns la delimitarea unei imagini asupra incidenţei unui mare număr de mutaţii, şi anume a celor mai obişnuite.

[1] McKusick V. A., *Mendelian Inheritance in Man,* Baltimore, The Johns Hopkins Press, 1975. (În acest catalog figurează şi sindroamele descrise de Gh. Marinescu şi colab. şi V. Stănescu, C. Maximilian şi colab.)

În timp, faptele s-au dovedit mai puțin simple. A devenit o certitudine că aceeași tulburare ereditară poate fi condiționată uneori genetic, alteori mezologic. O concluzie plină de consecințe practice. Dacă o tulburare oarecare este produsul mediului, viitorii copii vor fi toți sănătoși, presupunînd că circumstanțele ambiante sînt irepetabile. Iată, pentru a reaminti un exemplu binecunoscut, microcefalia. Deseori este condiționată de o mutație recesivă în formă homozigotă. Este cert așa, deoarece a fost întîlnită în cîteva grupuri izolate, într-o frecvență extrem de ridicată și deoarece, uneori, copiii anormali provin din părinți consanguini. Dar, aceeași malformație a fost observată printre copiii iradiați în primele luni de viață intrauterină sau printre cei născuți din mame care au avut rubeolă la începutul sarcinii. Cum am putea deosebi aceste forme? Deocamdată nu știm. Este sigur că în microcefalia ereditară trebuie să existe un defect biochimic caracteristic. Cîndva el va fi descoperit.

Complicațiile nu s-au terminat însă. În atmosfera de entuziasm, care caracteriza genetica biochimică de început, se credea că odată cu descoperirea unei anomalii biochimice, istoria unei tulburări genetice s-a terminat. Din nou geneticienii s-au înșelat. Inițial, sindromul Hurler, o boală gravă care îmbină multiple malformații scheletice cu anomalii oculare, a fost considerat drept o singură entitate genetică. Ulterior, s-a văzut că se pot separa cel puțin alte cinci forme (de fapt există șapte tipuri și cîteva subtipuri). Cu o singură excepție, toate se transmit recesiv autozomal. Excepția se transmite însă recesiv legată de sex. Acesta este un exemplu concludent.

Iată deci cîteva dintre premisele profilaxiei. Apare tentația de a crede că fazele următoare sînt simple, că nu trebuie decît să se descopere natura exactă a unei tulburări oarecare, să i se stabilească modul de transmitere și, în cele din urmă, riscul reapariției ei. Dar ceea ce se stabilește este doar un risc statistic. Ce înseamnă, însă, pentru părinți, 25% sau 50% ? De aceea va trebui să folosim toate metodele și căile științifice ca să stabilim cu certitudine dacă produsul de concepție este normal sau nu, și să găsim, în cele din urmă, măsurile profilactice, atunci cînd este cazul. Așteptăm de la viitor aceste descoperiri...

Orice tentativă de rezolvare a patologiei genetice trebuie să înceapă cu studiul mutațiilor. Numai înțelegînd geneza și dinamica lor în populația biologică — plante, animale, om — se poate aprecia, cu un coeficient relativ ridicat de probabilitate, frecvența tulburărilor ereditare. Prima întrebare care se pune din acest punct de vedere privește viitoarea incidență a mutațiilor. Cu alte cuvinte, care este relația dintre civilizație și frecvența bolilor genetice ?

La începutul secolului s-a născut o întrebare firească ; nu cumva mutațiile spontane ar putea fi induse ? Mai clar spus, nu cumva mutațiile a căror explicație scapă sînt, de fapt, provocate de factori prezenți în mediul ambiant ? Întrebarea, atît de importantă prin implicațiile ei, n-a fost rezolvată decît spre sfîrșitul deceniului al treilea. Atunci J. H. Muller — una dintre cele mai controversate personalități din istoria geneticii — considera că radiațiile röentgen, atît de banale, parte integrantă a științei și tehnicii contemporane, constituie un puternic agent mutagen. Era un moment de cumpănă. Se înțelegea, nu fără uimire, că structurile genetice sînt fragile. Radiogenetica se impunea acut în conștiința opiniei publice. Era un avertisment adresat întregii umanități. Ea a adus o serie de concluzii. Mai întîi că speciile au evoluat într-o „baie de radiații" și că radiațiile au indus aproximativ 5% din totalul mutațiilor. Orice mărire a dozei de radiații naturale va mări frecvența mutațiilor. Apoi, tot radiogenetica demonstra că nu există doză inofensivă. Așa s-a născut teoria că fiecare iradiere va antrena cîndva o „moarte genetică" [1]. Analizînd lucid faptele, există dreptul de a crede că utilizarea mereu mai intensă a radiațiilor ionizante va mări încărcătura genetică a speciei. Consecințele cele mai nefaste pentru specia umană le-ar avea un război nuclear. De aceea avertismentul Hiroshimei trebuie să rămînă mereu viu, mai ales că puterea distructivă a armelor nucleare existente la ora actuală echivalează cu 1 500 000 de bombe de tipul celor fo-

[1] Milcu, Șt. M., Maximilian, C., Nicu, M., în *Radiobiologia*, Edit. științifică, București, 1970, p. 261.

losite atunci ! Un conflict atomic, chiar de mici proporţii, ar antrena dispariţia unui număr apreciabil de mare de oameni şi, simultan, ar leza profund structurile genetice ale supravieţuitorilor. În urmă cu cîţiva ani, B. Grass (1966), reluînd părerile unor experţi, conchidea că, în urma unui asemenea dezastru, în S.U.A. ar mai rămîne numai 50 de milioane de oameni, dintre care jumătate grav răniţi. Toţi supravieţuitorii ar acumula o doză uriaşă de radiaţii, care ar mări considerabil frecvenţa mutaţiilor. Cel puţin 10% dintre copiii lor ar putea fi anormali. Populaţia nu ar dispare însă. După cîteva secole, va fi atins un nou echilibru genetic şi specia *Homo sapiens* îşi va continua drumul [1]. Nu este o concluzie optimistă şi ea îşi va găsi adepţi atîta timp cît cursa înarmărilor continuă, fiind o gravă primejdie pentru destinele umanităţii, cît nu se realizează dezarmarea generală, în primul rînd cea nucleară.

Înţelegînd toate consecinţele radiaţiilor ionizante, J.H. Muller (1950) spunea cîndva : „Organizarea biologică a descendenţilor noştri se va dezintegra şi va fi înlocuită cu o dezordine cumplită. În cele din urmă va fi mai uşor să manufacturăm din nou un om complet, dintr-un material brut apropiat, decît să încercăm să refacem un om din resturile deplorabile care au rămas."

Muller a fost un pesimist, poate cel mai pesimist dintre geneticieni. Nu a exagerat cumva acţiunea negativă a radiaţiilor ? Cu siguranţă că da, fie din dorinţa de a proteja destinul generaţiilor următoare, fie dintr-o insuficientă descifrare a faptelor. Faptele dovedesc că nenumărate populaţii de drosofilă au fost supuse unor iradieri prelungite cu doze mici şi... au supravieţuit. Pe de altă parte, la Hiroshima şi Nagasaki, după trei decenii, incidenţa malformaţiilor congenitale printre copiii născuţi din părinţi iradiaţi este la fel de mare ca cea găsită printre urmaşii părinţilor neiradiaţi. Concluzia nu trebuie acceptată necritic. Foarte probabil, părinţii iradiaţi sînt purtătorii unor mutaţii recesive care se vor manifesta fenotipic cîndva, în cursul generaţiilor următoare, cînd prin jocul întîmplării

[1] Grass, B., în *Genetics and the Future of Man*, North-Holland Publ. Co., Amsterdam, 1966, p. 25.

vor deveni homozigoți. Radiațiile ionizante ar putea mări astfel frecvența mutațiilor !

*

Civilizația noastră duce, sub raport genetic, la urmări surprinzător de variate. În primul rînd favorizează — paradoxal — creșterea frecvenței unor mutații. Atîta vreme cît populațiile umane au trăit în circumstanțe extrem de dificile, majoritatea indivizilor handicapați genetic erau eliminați, chiar dacă defectul era minor. Din punct de vedere medical, deficiența poate fi corectată, purtătorii supraviețuiesc normal și se reproduc. Din punct de vedere genetic, frecvența mutației va crește progresiv. Nimic nu ilustrează mai bine acest fenomen decît daltonismul, incapacitatea de a distinge anumite culori, tulburare condiționată de o singură mutație genică situată pe cromozomul *X* (corect ar fi să spunem de o serie de alele situate pe același cromozom, dar s-ar complica prezentarea exemplului). Anomalia este foarte rară la populațiile de vînători și pescari contemporani din bazinul Amazonului sau din insulele Micronezie și, aproape sigur, la fel era în toate grupele umane primitive (1—2%). Și era rară, deoarece purtătorii erau eliminați preferențial de către selecția naturală. Ei cădeau mai ușor pradă animalelor sălbatice. În populațiile agricole incidența s-a dublat, pentru a ajunge în țările industriale contemporane la 8—10% (printre bărbați). Astăzi ei se adaptează la fel de bine rigorilor civilizației, ca și indivizii cu vederea normală. Putem presupune că frecvența va continua încă să mai crească. La fel s-a întîmplat cu miopia, anomalie condiționată și ea genetic, cu hipoacuziile. Desigur, aceste tulburări nu vor diminua cu nimic potențialul genetic al lumii noastre [1].

Situația se schimbă cînd discutăm bolile ereditare majore. Exemplul care urmează este concludent.

Pînă la descoperirea insulinei, bolnavii cu diabet mureau uneori tineri, fără copii. Frecvența genei rămînea astfel mică — tot mică era și frecvența diabetului. Acum diabeticii au o medie de viață apropiată de cea a populației generale și se reproduc normal. În mod firesc frecvența tulburării crește, deoarece bolnavii transmit gena anor-

[1] Maximilian C., *Probleme actuale de biologie*, vol. II, Edit. didactică și pedagogică, București, 1975.

mală descendenţilor. La fel se întîmplă cu alte tulburări ereditare. Nu cumva, întrebarea a fost discutată de nenumărate ori, frecvenţa bolilor ereditare va depăşi o anumită limită, considerată arbitrar acceptabilă ? Dar, dacă ţinem seama de progresele medicinii, atunci este neîndoielnic că în curînd bolile ereditare vor fi controlate [1].

Printre problemele pe care va fi chemată să le rezolve genetica viitorului va fi şi cea a relaţiei dintre selecţia naturală şi progresul tehnic. Pe de o parte, civilizaţia noastră scoate de sub jurisdicţia selecţiei un procent crescînd de tulburări genetice, iar pe de altă parte, îi oferă noi posibilităţi de acţiune. Faţă de unele variante genetice, selecţia naturală a devenit mult mai riguroasă decît în trecut.

În cursul evoluţiei, s-au fixat o serie de alele. Unele au fost cîndva avantajoase — şi nu se ştie dacă mai sînt —, altele s-au fixat întîmplător. Atîta vreme cît purtătorii rămîneau într-un mediu natural, mutaţia nu prezenta nici un pericol. Aşa este mutaţia dominantă pentru porfirie, o eroare înnăscută de metabolism, care nu antrenează tulburări importante. Purtătorii mutaţiei prezintă doar mici leziuni ale pielii. Supuşi unui tratament cu barbiturice sau cu alte medicamente, reacţionează violent şi uneori mor.

Mutaţia este întîlnită la 1% dintre africaneri, populaţie „europidă" din Africa de Sud — de obicei descendenţi ai olandezilor sau hughenoţilor. Mutaţia a fost introdusă în Africa, în 1686, de către un singur imigrant. După toate probabilităţile, mutaţia a ajuns atît de frecvent în urma numeroaselor căsătorii, în cadrul populaţiei închise de origine europoidă. Iată cum o mutaţie, probabil neutră în trecut, devine brusc letală.

Nu este singurul exemplu cunoscut. Poate şi mai ilustrativ este *deficienţa glucozo-6-fosfat-dehidrogenazei,* o enzimă care intervine în metabolismul glucozei. Ea este condiţionată de o mutaţie recesivă legată de sex şi are o distribuţie geografică particulară. Atinge frecvenţe mari şi foarte mari în multe populaţii de negri sudsaharieni, la cele din jurul Mării Mediterane, precum şi în India, Filipine. După toate probabilităţile, actuala ei răspîndire este

[1] Osborn F., *The Protection and Improvement of Man's Genetic Inheritance,* în : S. Mudd. The population crisis and the use of world resources. Dr. W. Junk Pb. Hague, 1964.

rezultatul selecției naturale. Deficiența enzimatică constituie un mijloc de protecție față de o anumită formă de malarie. Același fenomen explică dealtminteri și distribuția unor hemoglobine anormale [1]. Purtătorii au însă — în condiții normale — și un dezavantaj major : după ingestia boabelor unei plante obișnuite în ținuturile mediteraneene *(Vicia faba)* fac o formă de anemie constînd din distrugerea unui important număr de hematii. Aceeași tulburare apare după administrarea unor medicamente banale : antimalarice, sulfamide...

Nu toate exemplele sînt la fel de clare ca cele menționate mai înainte. Situația „bolilor civilizației" este mult mai complexă. Două dintre ele se înscriu printre preocupările prioritare ale asistenței medicale din țările dezvoltate : ulcerul gastro-duodenal și infarctul miocardic. Ambele par să fie mereu mai frecvente. Firește, gravitatea lor este inegală. Astăzi, în lume, leziunile degenerative ale inimii constituie una dintre cele mai importante cauze a mortalității.

Cele două tulburări par să fie condiționate de factori multipli, de la stress la o alimentație irațională. Intervine însă și ereditatea. Ulcerul, conform unei păreri de largă circulație, dar nu unanim admisă, implică participarea unei singure gene. În infarctul miocardic contribuția eredității este mai greu de conturat.

În unele cazuri, ereditatea favorizează apariția unei tulburări metabolice : diabet zaharat sau dislipidemie și acestea induc leziunile vasculare, în alte circumstanțe mecanismul este mai subtil. Sigur este că rolul eredității nu poate fi ignorat. Gena sau genele implicate au fost întotdeauna și sînt prezente în rezervorul genetic uman. Cu toate acestea, nici ulcerul, nici infarctul miocardic nu aveau importanța pe care o au acum. Singura explicație posibilă este intervenția unor factori de mediu noi, necunoscuți în urmă cu secole, pînă la apariția marelui circuit al civilizației industriale. În cursul evoluției, populațiile umane nu au beneficiat, practic, niciodată de condiții de mediu deosebit de generoase, niciodată animalele n-au fost atît de abundente și atît de ușor de prins, încît carnea să fie un aliment obișnuit. Dacă ar fi fost așa, atunci selecția naturală ar fi

[1] **Maximilian C.**, *op. cit.*

găsit o „soluție" pentru a reduce nivelul sanguin al colesterolului și lipidelor. Dintr-o dată, numeroase populații umane și-au însușit un nou stil alimentar, dublat de o scădere marcată a activității fizice, factori care favorizează accidentele vasculare.

Pînă acum s-a vorbit despre influența negativă a civilizației asupra rezervorului uman de gene. Dar civilizația n-a ameliorat, printr-un mecanism oarecare, structura genetică a speciei ? Firește că da ! În cea mai mare parte a istoriei lui, omul a trăit în colectivități mici, închise, ai căror membri se căsătoreau, din necesitate, numai între ei. O asemenea populație constituia un *izolat*. Izolarea a fost și încă mai este condiționată de factori multipli: geografici, economici, culturali, religioși, etnici etc. Cînd se vorbește de *izolate* se are în vedere, în mod obișnuit, micile populații pierdute în regiuni inaccesibile, ca, de exemplu, grupele retrase pe insulele Pacificului sau în pădurile ecuatoriale. Este adevărat, ele formează izolatele cele mai tipice. Tot izolate sînt și grupele etnice ale căror membri se căsătoresc exclusiv între ei, chiar dacă locuiesc într-o mare metropolă. Indiferent de motive, consecințele sînt constant aceleași : accentuarea consanguinizării, a căsătoriilor între soți înrudiți. Fenomenul are urmări genetice importante.

Iată de ce !

Doi soți care au cel puțin un strămoș comun, au și un număr comun de gene. Numărul lor este direct proporțional cu gradul de rudenie. Crește de la 1/32 între verii primari, la $^1/_2$ în uniunile dintre rude de gradul I. Numai întîmplarea decide care gene vor fi homozigote. Deci, izolarea și consanguinizarea măresc frecvența homozigoției. Urmările depind de natura genelor homozigote. În mod obișnuit, fiecare individ este purtătorul cîtorva gene recesive în formă heterozigotă, cu efecte detrimentale în formă homozigotă. Șansa ca un individ să fie homozigot este condiționată de frecvența mutației în populație. Dacă mutația este rară, riscul este neglijabil. Acesta este cazul celor mai multe mutații. În izolate situația se schimbă. Riscul crește considerabil și, ca atare, în unele izolate frecvența bolilor ereditare atinge valori mult superioare celor întîlnite în populațiile exogame (în populațiile în care alegerea soțului are un caracter întîmplător). Crește, numai dacă în izolat există o mutație. Mutația este cea care dă co-

loratura patologiei : natura ei va diferi de la o populaţie la alta. În unele izolate se amplifică incidenţa surdomuţităţii, în altele a microcefaliei sau a albinismului.

Dintre numeroasele exemple care ilustrează efectul endogamiei am ales numai cîteva.

Albinismul este o tulburare metabolică, condiţionată de mai multe mutaţii independente. Boala este rară: 1/20 000. Fac excepţie mai multe triburi de amerindieni din sudul Statelor Unite, din Mexic şi Panama. Într-unul dintre ele albinismul este o tulburare „banală" (1/12). În altele este mai rară, un bolnav la cîteva sute de indivizi, oricum mult mai mare decît cea găsită în restul lumii.

Surditatea este o tulburare obişnuită. În toată lumea, frecvenţa ei medie oscilează între 1 şi 1,5% şi este condiţionată de mai multe mutaţii. Nu în rare cazuri doi soţi surzi pot avea copii normali. În izolate, surditatea devine uneori o problemă. În Elveţia şi Japonia, de pildă, s-au descris mici populaţii în care surditatea depăşea 10—12%.

Un ultim exemplu despre care am mai avut prilejul să vorbim : *epilepsia.* După cum se pare, este o tulburare parţial genetică. Ea este o tulburare destul de frecventă chiar şi în populaţiile exogene. S-a descris însă un izolat, în Pirinei, în care în secolele trecute, epilepsia era atît de frecventă, încît în fiecare casă se rezerva o cameră bolnavilor.

Frecvenţa mutaţiilor dominante creşte şi ea la populaţiile izolate. În acest sens se reaminteşte deseori istoria satului Izeaux din Franţa. În această mică colectivitate, la sfîrşitul secolului al XVIII-lea, cei mai mulţi locuitori aveau polidactilie (un deget suplimentar).

Izolatele populaţiilor mici ai căror membri se căsătoresc între ei au dispărut sau sînt pe cale de dispariţie în epoca noastră. S-au „spart" izolatele geografice generate de distanţe şi supravieţuiesc încă doar cele religioase şi etnice. Din punct de vedere genetic, dispariţia acestui fenomen va avea numai consecinţe pozitive. Va diminua — şi acesta este aspectul cel mai important — incidenţa bolilor recesive şi se va accentua heterozisul sau, cu alte cuvinte, heterozigoţia. Este un fapt binecunoscut că heterozigoţia ameliorează unele caractere — înălţimea, de pildă, Pentru a verifica acest fenomen s-a studiat înălţimea medie a locuitorilor din mai multe izolate elveţiene. Din aceste sate au

emigrat în S.U.A., în cursul anilor, numeroase familii. Copiii lor s-au căsătorit preferențial tot cu elvețieni, dar cu elvețieni ai căror descendenți proveneau din alte sate decît cele natale. Rezultatul : descendenții lor erau cu cîțiva centrimetri mai înalți decît verii lor rămași în țară. Creșterea înălțimii putea fi influențată și de alți factori, alimentație, de pildă. Dar s-a constatat că ea n-a avut un rol important.

Odată cu dispariția izolatelor, evoluția renunță la unul dintre modelele ei experimentale favorite, iar genetica pierde posibilitatea de a înțelege rolul izolării în modelarea speciei. În același timp specia *Homo* cîștigă în diversitate, ceea ce este esențial !

PRELIMINARII

Una dintre marile certitudini ale geneticii este aceea că mutațiile au constituit factorul major al evoluției. Ele au apărut de la începutul vieții și vor exista atîta vreme cît va dăinui viața. Și este astfel firesc ca fiecare dintre noi să fie purtătorul cîtorva mutații recesive în formă heterozigotă. Fenomenul este comun tuturor speciilor animale.

Ce se întîmplă însă cînd la om, de exemplu, se căsătoresc doi purtători ai aceleiași mutații ? Ei au un risc de 25% de a avea un copil handicapat genetic care este, evident, homozigot pentru aceeași mutație.

Și apare întrebarea : nu se putea descoperi heterozigoția părinților înainte de căsătorie ? Da, dacă mutația poate fi descoperită în formă heterozigotă și dacă s-ar fi pus problema unei asemenea eventualități.

Teoretic, cel puțin, toate mutațiile recesive ar trebui să antreneze mici anomalii biochimice, fără nici un fel de consecințe clinice. Oricum, pînă în prezent s-au detectat anomaliile biochimice ale unui mare număr de mutații recesive. Dar multe mutații sînt rare, atît de rare, încît nu ne gîndim la ele. Numai cîteva cazuri sînt frecvente. În asemenea cazuri ar trebui studiați heterozigoții. Dar... așa cum spuneam, de cele mai multe ori purtătorii nu au nici un fel de tulburări clinice.

În albinism — o eroare în metabolismul melaninei ; pigmentul (melanina) este absent sau este produs în can-

tităţi foarte mici — heterozigoţii au iris transparent şi o diminuare a acuităţii vizuale. În miopia extremă heterozigoţii au o miopie moderată. Mult mai des pot fi descoperiţi, clinic, purtătorii, mai exact purtătoarele, unei mutaţii recesive situate pe cromozomul *X* (în asemenea cazuri sînt afectaţi bărbaţii, dacă mutaţia nu este foarte frecventă). Iată un exemplu. Femeile heterozigote pentru albinismul ocular — se cunosc trei forme de albinism condiţionate de mutaţii independente — prezintă modificări oculare caracteristice.

Din punct de vedere pratic ne interesează, în mod deosebit, purtătorii unei mutaţii cu manifestări tardive. Este un adevăr banal că mutaţiile ereditare îşi manifestă efectele oricînd în timpul vieţii. Există boli care apar tîrziu, după 40 sau 50 de ani. Din păcate, pînă atunci nu îşi trădează existenţa prin nici o tulburare. Cînd diagnosticul este clar, posibilităţile noastre terapeutice sînt limitate, deocamdată.

Să discutăm şi despre malformaţiile congenitale obişnuite. S-a mai spus că aceste anomalii implică participarea mai multor gene şi a unor condiţii particulare de mediu. În lumina acestor explicaţii, părinţii copiilor anormali ar trebui să prezinte unele anomalii sugestive. Realitatea, cu puţine excepţii, infirmă însă ipoteza.

Descoperirea heterozigoţilor pentru mutaţii recesive şi a purtătorilor mutaţiilor dominante cu manifestări tardive ar însemna o reducere considerabilă a frecvenţei tulburărilor ereditare.

Ori de cîte ori se pune problema eliminării bolilor ereditare la om, se uită că frecvenţa heterozigoţilor nu este condiţionată numai de procesele genetice întîmplătoare, de noile mutaţii, inevitabile, ci şi de selecţia naturală. Cel puţin, în unele cazuri, heterozigoţii prezintă un avantaj selectiv. Cu alte cuvinte, ei se adaptează mai bine la mediu, trăiesc mai mult şi au mai mulţi descendenţi. În asemenea circumstanţe frecvenţa mutaţiei se menţine la un nivel ridicat. S-a presupus, de pildă, că populaţiile care trăiesc în zonele endemice cu malarie s-ar fi adaptat greu, dacă cumva s-ar fi adaptat, dacă n-ar fi fost heterozigote pentru una dintre mutaţiile care măresc rezistenţa faţă de infecţie *(hemoglobinele anormale S.C.D., deficienţa glucozo-6-fosfat-dehidrogenazei* sau *talasemia)*. Iată de ce,

înainte de instituirea unui program genetic, trebuie eradicată malaria. Dar nu cumva una dintre mutații asigură și alte avantaje selective ? Eliminînd o mutație se riscă diminuarea potențialului adaptativ. Este puțin probabil, dar prudența ne îndeamnă să știm încotro mergem.

În scopul diminuării frecvenței heterozigoților se pot, oare, studia sute de milioane de cupluri umane ? Costul realizării unui asemenea program se ridică la sume uriașe. S-a calculat, teoretic, nu de mult, costul detectării unei singure mutații recesive cu efecte letale. S-a pornit de la premisa că în S.U.A. ar exista 90 000 000 de persoane în perioada reproductivă (45 de milioane de cupluri) și că în fiecare familie s-ar naște numai doi copii. Frecvența bolii ar fi de 1/10 000. În întreaga populație s-ar găsi 18 000 de cupluri cu riscul mare — 25% — de-a avea un copil anormal. Fiecare sarcină ar fi evident monitorizată — ar fi stabilită structura genetică a embrionului. S-ar descoperi 9 000 de embrioni anormali. Pentru a elimina acești produși de concepție ar trebui cheltuite cîteva milioane de dolari. Suma este imensă pentru o asemenea cercetare. Poate peste cîteva decenii, cînd investigațiile genetice vor fi automatizate, vor exista „institute pentru studiul heterozigoților". Pînă atunci se va începe — de fapt s-a și început — cercetarea științifică a comunităților intens endogame, în care mutațiile ating frecvențe foarte mari — exemplele cele mai celebre sînt talasemia răspîndită îndeosebi în unele zone din Italia și hemoglobina *S*, atît de obișnuită la populațiile de culoare din S.U.A. și Africa sud-sahariană.

SUPRAVEGHEREA EMBRIONULUI

Mulți dintre copiii care mor curînd după naștere au o malformație sau un grup de malformații. Descoperirea lor, la începutul vieții intrauterine, ar reduce considerabil mortalitatea nou-născuților.

*

La sfîrșitul deceniului trecut, un tînăr medic din Chicago, Nadler, a concretizat o idee veche în medicină : să obțină lichid amniotic și apoi să facă culturi de celule. Premisa de la care a plecat era cu totul firească. Deoarece în

lichidul amniotic se găsesc celule care au aceeaşi structură genetică ca şi cea a embrionului, dacă embrionul este anormal genetic, atunci defectul va fi prezent şi în celulele din lichidul amniotic. El a demonstrat astfel încă o dată că marile progrese în ştiinţă pot fi uneori produsul unui act temerar.

Amniocenteza — extragerea prin funcţie a lichidului amniotic — este o tehnică veche. Obstetricienii o foloseau pentru evaluarea vîrstei sarcinii şi pentru determinarea *Rh*-ului fetal. Nu exista nici un risc pentru făt.

Amniocenteza este indicată într-o serie de împrejurări : după naşterea unui copil cu o boală recesivă ; cînd părinţii sînt purtătorii unei modificări cromozomiale, pot naşte un copil anormal ; cînd mama este trecută de 45 de ani (ar fi utilă însă şi la mamele care au peste 40 de ani), pentru a evita riscul considerabil mai mare decît al mamelor tinere, de a naşte un copil cu sindrom Down.

Prima indicaţie majoră a amniocentezei este descoperirea erorilor de metabolism. S-a spus că, în ipoteza în care părinţii sînt heterozigoţi, fiecare embrion are un risc de 25% de a fi anormal. Teoretic vorbind, toate erorile metabolice pot fi descoperite intrauterin. Pînă acum nu s-a reuşit însă să se identifice defectul biochimic decît în ceva mai mult de 50 de boli ereditare, dintre care o parte extrem de grave : tulburări ale metabolismului lipidelor, ale metabolismului carbohidraţilor... Nimeni nu se îndoieşte însă că în viitoarele cîteva decenii va exista posibilitatea de a descoperi toate bolile metabolice.

Sindromul Down este una dintre cele mai frecvente şi mai grave tulburări cromozomiale. Este cunoscută de mai mult de un secol. La jumătatea veacului trecut, surprins de înfăţişarea cu totul particulară a unor copii cu înapoiere mintală profundă, Langdon Down a descris acest sindrom. Pînă în 1959 s-au emis cîteva zeci de ipoteze asupra originii lui. Cu aproape două decenii în urmă s-a demonstrat că toţi copiii anormali au o aberaţie cromozomială, mai exact au 47 de cromozomi. Cromozomul suplimentar aparţine perechii *21*. De aceea, uneori sindromul Down se mai numeşte *sindromul de trizomie 21* (prin trizomie se înţelege prezenţa, în triplicat, a unui cromozom oarecare). Marea majoritate a copiilor bolnavi au o trizomie liberă. Asemenea anomalii rezultă printr-un accident de non-disjuncţie

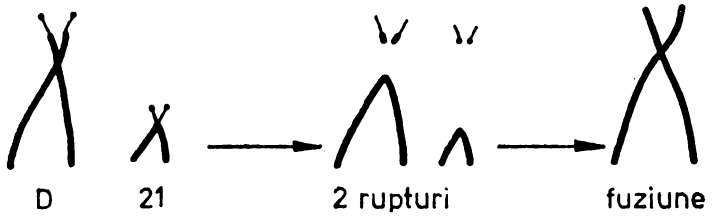


Fig. 8. Modul de formare al unei translocații centrice.

(de neseparare a cromozomilor homologi în timpul diviziunilor care duc la formarea celulelor germinale mature). Ca atare, aproape întotdeauna sindromul Down apare sporadic. În cursul anilor s-au depistat însă destul de multe familii cu doi sau mai mulți copii cu trizomie 21. Mai mult, sindromul a fost raportat în două sau chiar trei generații ale aceleiași familii. Concentrarea familială poate avea mai multe explicații. Una dintre ele este însă deosebit de importantă. Într-un număr relativ mic de cazuri, copiii cu sindrom Down au aparent numai 46 de cromozomi. Aparent, deoarece în realitate au tot 47. Dar cromozomul suplimentar s-a unit cu un alt cromozom, de obicei cu unul din grupul *D*. Studiind grupele cromozomiale se remarcă cu ușurință că în grupa *D* sînt numai 5 cromozomi (în loc de 6), iar în grupa *C* apare unul în plus. Și mai interesant este faptul că 2—3% dintre mamele care au copii cu această aberație cromozomială prezintă și ele aceeași fuziune cromozomială (în citogenetică se numește *translocație centrică* sau robertsoniană). Modul ei de formare este simplu. A avut loc inițial o dublă ruptură cromozomială. Apoi capetele rămase libere s-au unit. S-a format un cromozom mare și unul mic care de obicei se pierde (fig. 8). Deoarece materialul genetic se găsește pe cromozomul păstrat, purtătorii translocației sînt normali și fertili.

Mai departe intervine întîmplarea. Să presupunem, dealtminteri așa se și întîmplă de cele mai multe ori, că mama este purtătoarea tulburării genetice și tatăl normal. Așa cum se vede *din imaginea care urmează,* ea are un risc de 25% de a avea fie un copil normal, fie un copil cu translocație, fie un copil cu sindrom Down, fie cu un singur cromozom 21 *(monozomie).* Ultima posibilitate este incompatibilă cu dezvoltarea intrauterină și produsul de concepție

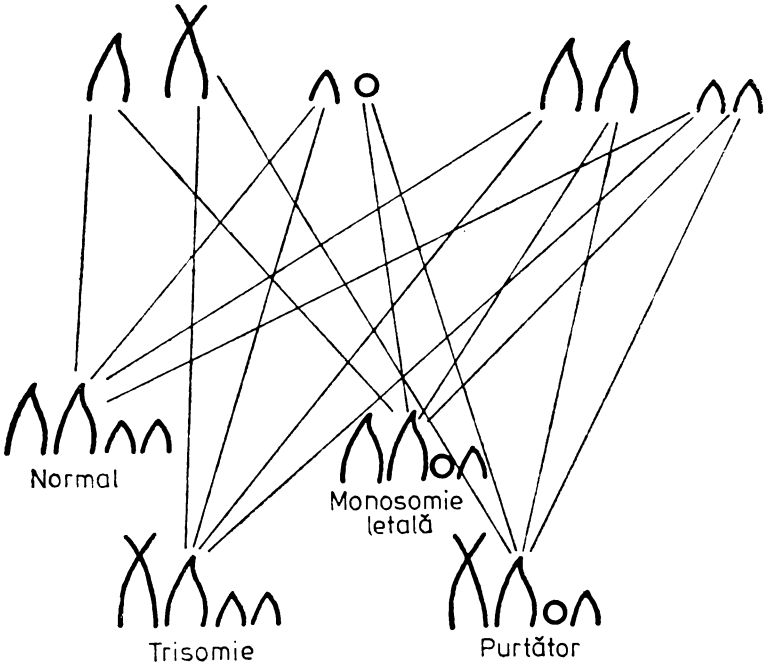


Fig. 9. Orice purtător al unei translocații D/G are un risc teoretic de 1/3 de a avea un copil cu sindrom Down.

este eliminat. Practic, o mamă cu translocație critică are numai trei tipuri citogenetice de copii (fig. 9).

Evident, cromozomul 21 poate fi translocat și pe alți cromozomi — pe alt *21* sau pe un *22* — de pildă. De aceea este obligatorie amniocenteza în toate circumstanțele în care unul dintre părinți are o remaniere cromozomială descoperită prin studiul obișnuit al cromozomilor. Investigația părinților cu un copil cu sindrom Down a devenit o obișnuință în multe țări, printre care și țara noastră.

DEFECTELE DE TUB NEURAL

Există o serie de malformații grave : hidrocefalia, anencefalia, spina bifida, care prezintă o ciudată particularitate — ating frecvențe neobișnuit de mari în unele țări ca Ir-

landa şi Ţara Galilor. De aici, incidenţa scade progresiv spre Anglia de sud. În restul lumii, valorile sînt relativ mici. Dar iată frecvenţele : spina bifida 0,41% în Ţara Galilor şi 0,15% la Londra, anencefalia 0,35% în prima regiune şi 0,14% în cea de-a doua.

Malformaţiile se transmit poligenic. O mamă care a născut un copil cu una dintre aceste anomalii are un risc de 1/20 de a naşte încă un copil anormal. După doi copii malformaţi, riscul se dublează. Bineînţeles, descoperirea timpurie, în primele trei luni de sarcină, ar avea o deosebită valoare practică, mai ales acolo unde numărul defectelor de tub neural este foarte mare. Iată de ce mult timp s-a crezut că o asemenea speranţă este lipsită de orice justificare, cel puţin în viitorul apropiat. Un cercetător englez, Pederson, a găsit însă, în serul de viţel fetal, o substanţă — o proteină, *alfa-fetoproteină* — pe care a numit-o *foetuină*. Mai tîrziu ea a fost descoperită în serul foetal al tuturor mamiferelor, precum şi în serul bolnavilor cu tumori maligne ale ficatului. Substanţa este sintetizată în ficatul fătului. Dacă însă fătul este anencefal, el produce o cantitate de alfa-proteină considerabil mai mare decît cei normali. O dozare a proteinei în lichidul amniotic permite adoptarea unei atitudini terapeutice adecvate. Este adevărat însă că alfa-proteina creşte şi în alte malformaţii foetale, precum şi în cîteva erori înnăscute de metabolism, cu consecinţe majore. Eroarea n-are importanţă, deoarece poziţia medicală rămîne neschimbată.

Împinsă de permanenta curiozitate ştiinţifică, o echipă de biochimişti finlandezi a vrut să vadă dacă nu cumva aceeaşi substanţă este prezentă şi în sîngele mamelor care vor naşte copii cu malformaţii de tub neural. Şi alfa-fetoproteina creşte considerabil. Se accentuează şi în cazul în care produsul de concepţie este mort. Rezultatul trebuie înregistrat cu prudenţă şi completat — înainte de a lua orice decizie medicală — cu toate investigaţiile posibile.

Perspectivele devin mai clare. Lichidul fetal trăieşte „drama" embrionului. Este un martor fidel al multora dintre accidentele lui. La fel şi mama. Începem să sperăm că nu peste mult timp vom descoperi, la timp, cel puţin o

parte dintre malformațiile congenitale (S. Chaube — C.A. Swinyard, 1975).

AMNIOFETOGRAFIA

Descoperirea razelor röentgen a constituit neîndoielnic una dintre cele mai importante realizări ale științei. Marea ei beneficiară a fost medicina. Curînd după pătrunderea ei în medicină, s-a încercat să se vizualizeze fătul. Toți înțelegeau imensele avantaje pe care le oferea noua tehnică. În primul rînd sperau să descopere cît mai curînd posibil existența unei malformații congenitale, evident a unei anomalii scheletice. Prezența ei ar fi permis adoptarea unei atitudini adecvate. Primele rezultate au fost nesatisfăcătoare. Se adăuga și riscul deloc neglijabil al iradierii mamei și fătului. Au trecut însă deceniile și numeroase ameliorări au făcut posibil studiul fătului. Metoda este simplă. Se introduce o substanță de contrast și se face o radiografie. În acest fel se obțin numeroase informații asupra dezvoltării fătului. Mai întîi se precizează dacă există sau nu malformații osoase. Firește, în toate împrejurările în care bănuim o asemenea eventualitate, amniofetografia devine o necesitate. Apoi, se poate confirma sau infirma o anomalie a tractului digestiv. În sfîrșit, pentru a nu mai cita decît un singur rezultat, ea stabilește dacă sarcina este simplă sau gemelară. Metoda nu este lipsită încă de anumite riscuri și de aceea nu este încă o tehnică de rutină.

ULTRASONOSCOPIA

Un principiu simplu — ultrasunetele traversează țesuturile, se culege ecoul și acesta este tradus pe un osciloscop (este de fapt un derivat al sonarului). Numele tehnicii variază de la o zonă la alta, unii o numesc ultrasonoscopie, alții ecotomografie. Ea are, firește, largi aplicații în medicină, deoarece este unul dintre mijloacele de investigare a profunzimii organismului. Are și un mare avantaj, este inofensivă. Inițial ea oferea numai imagini în alb și negru. Acum ele sînt colorate — un progres remarcabil într-un timp deosebit de scurt. Indiferent de culoare, datorită ultrasunetelor se poate stabili numărul fetilor, se pot desco-

peri malformațiile osoase, îndeosebi anencefalia, chiar la sfîrșitul lunii a treia, și gradul de dezvoltare a craniului.

*

În ultimele două decenii s-au descoperit numeroase metode de urmărire a evoluției embrionului. Există astfel posibilitatea de a constata și a hotărî evoluția viitoare a unora dintre produșii de concepție handicapați genetic. Este totuși prea puțin, dacă se pornește de la ideea că, aproape întotdeauna, se încearcă doar evitarea reapariției unui copil anormal. Mergînd deocamdată doar cu gîndul, undeva în secolul următor, „unitățile de investigare genetică a embrionului" vor studia sistematic structura genetică a fiecărui produs de concepție. Automatizarea cercetării citogenetice și biochimice va aduce rezultatul în cîteva zile. Mai mult chiar, cu siguranță, multe anomalii vor putea fi corectate, astfel încît evoluția va continua — embrionul va obține pașaportul pentru viață.

*

Într-un viitor nu prea îndepărtat, „institutele pentru studiul genetic al embrionilor" vor juca un rol de maximă însemnătate. Ele vor descoperi toți produșii de concepție handicapați genetic și vor propune părinților o soluție. Trebuie subliniat acest aspect social : vor propune și nu vor impune. Desigur, decizia o vor lua părinții. O malformație poate fi considerată gravă de unii părinți și acceptabilă de alții. În adoptarea atitudinii finale vor interveni factori multipli, nu întotdeauna ușor de analizat. Situația va deveni extrem de complicată în cazul în care nu se va ști cu certitudine dacă viitorul copil, deși handicapat genetic, va fi dependent social sau va reuși să-și asigure un grad de independență. Discutînd această problemă, geneticianul francez Jean de Grouchy [1] este de părere că hotărîrea va depinde într-o mare măsură de opiniile noastre morale.

*

Se vor dezvolta, în același timp, toate căile care duc la descoperirea postnatală a bolilor ereditare, în mod cu totul

[1] De Grouchy, J., *Les nouveaux Pygmalions*, Gauthier-Villar, Paris, 1973.

deosebit a erorilor înnăscute de metabolism care beneficiază de un tratament adecvat. Acesta este criteriul major, dar nu singurul. Simultan se cunoaşte şi frecvenţa heterozigoţilor şi a homozigoţilor anormali.

Pînă acum s-a organizat o vastă campanie de descoperire a copiilor cu fenilcetonurie. Este o tulburare relativ rară : 1/7 000—1/14 000 în medie 1/10 000 de nou-născuţi. Este frecventă — 1% — în spitalele de handicapaţi mintal. Fenilcetonuria este una dintre puţinele erori de metabolism grave, care beneficiază de un tratament eficient. Instituirea unui regim alimentar specific împiedică apariţia înapoierii mintale, cu condiţia să fie început în primele luni de viaţă. După aceea, apar leziuni nervoase ireversibile. Copiii bine trataţi, suficient de mult timp, au un coeficient de inteligenţă doar cu 10 puncte mai mic decît cel al copiilor normali. Ca atare, ei pot urma o şcoală obişnuită. Copiii netrataţi au un coeficient de inteligenţă foarte mic : 50. Mai mult, fetele corect tratate sînt fertile şi nasc — dacă sînt supuse în timpul sarcinii unei alimentaţii sărace în fenilalanină — copii normali [1].

De aceea, în multe colţuri ale lumii au fost create programe largi de descoperire post-natală a fenilcetonuriei. Ca şi în acest caz, în viitorul apropiat cu siguranţă vom reuşi să descoperim şi să tratăm numeroase alte erori de metabolism !

TRATAMENTUL BOLILOR METABOLICE EREDITARE

Înainte de a discuta tratamentul actual al bolilor metabolice ereditare şi speranţele pe care le aduce genetica în depistarea şi vindecarea lor, vom schiţa modul de apariţie al acestor anomalii.

Să presupunem existenţa unui lanţ metabolic în care substanţa *A* este transformată în *B*, aceasta în *C*, ea în *D* şi aceasta în produsul final *F*. Fiecare etapă este controlată de o enzimă specifică E_1-E_2-E_3 şi E_4. Bineînţeles, fiecare enzimă este condiţionată de o genă specifică, aşa cum se

[1] Geormăneanu M., *Patologia prenatală*, Edit. medicală, Bucureşti, 1972.

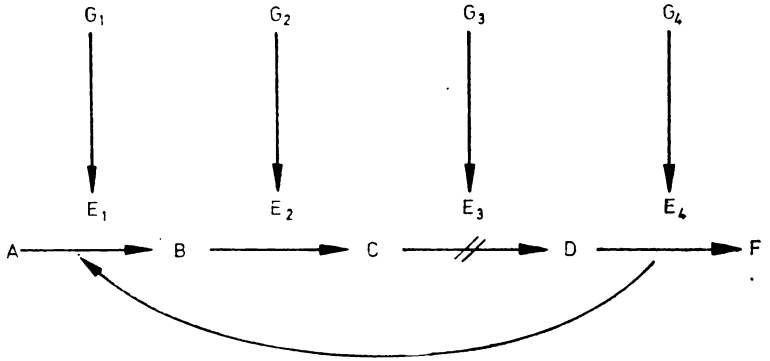


Fig. 10. Controlul unui lanț metabolic.

vede în fig. 10. În condiții normale, produsul final controlează printr-un mecanism de retroinhibiție cantitatea de proteină sintetizată. Cînd *F* a diminuat sub o anumită limită, se poate relua sinteza. Cînd a atins un prag suficient pentru necesitățile celulei, sinteza se oprește. A apărut însă o mutație în gena G_3. Implicit, lipsește enzima E_3, iar lanțul metabolic este blocat — nu se mai formează produsul intermediar *D*. Consecințele sînt multiple :

— lipsește produsul final și absența lui explică toate fenomenele clinice, ca în unele hipotiroidii ;

— lipsește produsul *D* ;

— se acumulează cantități mari de produs *C*. Dacă este toxic, antrenează tulburări clinice ;

— nu mai poate fi controlată activitatea enzimei E_1, deoarece a dispărut inhibitorul, produsul *F*.

Tratamentul bolilor ereditare este, astfel, condiționat de mecanismul de apariție. Deseori se ameliorează tulburările clinice administrîndu-se produsul deficient. Medicina face așa de cîteva decenii. De pildă, hormonii tiroidieni au efecte spectaculoase în hipotiroidism, iar insulina permite diabeticilor să ducă o viață aproape normală. Din ce în ce mai multe boli endocrine ereditare beneficiază din plin de o medicație de substituție. Așa cum spuneam, alte tulburări genetice sînt urmarea acumulării unui precursor toxic. Logic, singurul tratament eficient este restricția substratului. De pildă, în galactozemie, excluderea lactozei are efecte remarcabile. O serie de boli ereditare sînt ameliorate

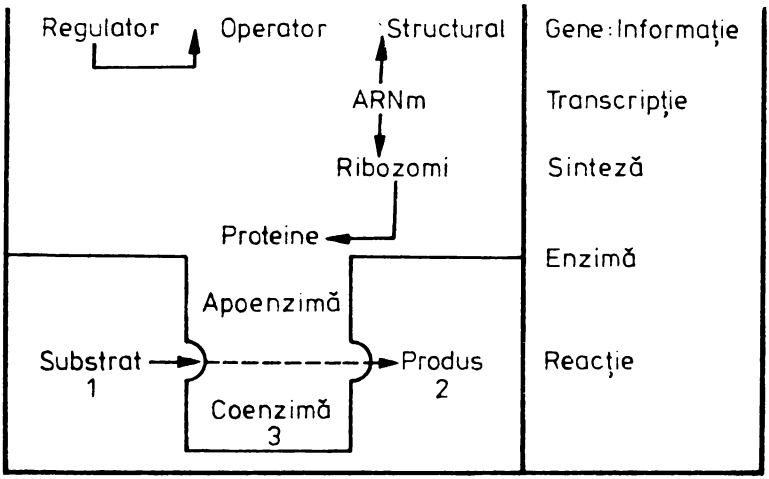


Fig. 11. Terapeutica bolilor genetice. Ingineria mezologică: 1 — reducerea substratului; 2 — înlocuirea produsului final; 3 — suplimentarea coenzimei (după Scriver 1968).

prin suplimentarea de vitamine B_6, B_{12}, *D* sau *PP*. Apoi, pe măsură ce înțelegem mai bine mecanismul de apariție al bolilor ereditare, găsim și noi soluții terapeutice. În binecunoscuta gută, expresie a acumulării de acid uric, cea mai eficientă soluție o constituie tratamentul cu inhibitori (fig. 11).

Un progres remarcabil l-a constituit introducerea ureei în tratamentul hemoglobinei S. În soluție de apă, ureea se descompune în ioni de amoniu și ioni de cianat. Cianatul mărește afinitatea hemoglobinei pentru oxigen și restaurează forma normală a hematiei. Din păcate, unele efecte toxice limitează valoarea acestui tratament.

În sfîrșit, chirurgia își păstrează locul pe care l-a avut întotdeauna. Ea repară numeroase malformații congenitale cu rezultate uneori spectaculoase sau, pentru a mai da un singur exemplu, intervine preventiv pentru a împiedica apariția unor tumori.

Acestea sînt cîteva dintre posibilitățile medicinii actuale. Fără nici o îndoială, ea a făcut emoționante progrese care au salvat viața unui număr uriaș de oameni. Cu toate acestea, stadiul existent este încă departe de a putea oferi

un tratament eficient pentru cele mai multe tulburări ereditare. Prima mare victorie împotriva bolilor ereditare va fi obținută atunci cînd vom reuși să administrăm enzima deficientă. Deocamdată este încă imposibil, deoarece enzimele exogene sînt inactivate rapid — organismul produce anticorpi care le distrug. Ar trebui găsită o cale de a evita inactivarea acestor substanțe și, mai mult decît atît, de a le asigura fixarea în organele țintă. Se pare că ne îndreptăm rapid spre acest țel, considerat pînă de curînd o himeră.

ENZIME APĂRATE...

O serie de boli ereditare sînt consecința acumulării unui produs specific care nu poate fi metabolizat. Defectul inițial se găsește în lizozomi, în aceste mici organe celulare capabile să degradeze materialele biologice. Uzinele digestive își îndeplinesc misiunea grație unor enzime particulare — hidrolaze. Este suficient ca una singură să lipsească și „banda de lucru" se oprește. În organism, în diferite țesuturi și organe se strîng produși toxici. În boala Tay-Sach — și ea consecința unei deficiențe enzimatice — lipidele acumulate în sistemul nervos duc la înapoiere mintală progresivă, paralizie, orbire și în cele din urmă la moarte. Totul ar dispare dacă am găsi un mijloc de a asigura organismului enzima deficientă. Teoretic, ar fi simplu. Enzima introdusă este captată de celulă prin endocitoză și fuzionează cu lizozomii. Apoi intră în funcțiune. Dar... enzimele străine pătrunse în organism generează reacții imunologice care distrug substanța atît de necesară. Se părea că enzimoterapia nu va intra prea curînd în medicină. Elizabeth Neufeld, de la Institutul național de sănătate de la Bethesda, a remarcat însă că lizozomii se „joacă" uneori cu propriile lor enzime : le pun în circulație și ele sînt imediat captate de alți lizozomi. Captarea nu ar fi însă posibilă, dacă celula receptoare nu ar recunoaște prompt și specific enzimele. S-a dedus că toate hidrolazele trebuie să aibă un loc de identificare sau, mai sugestiv, „un pașaport". Biochimic, ar putea să fie un reziduu de zahăr. Așa s-a născut ideea de a izola „pașaportul" și de a-l fixa pe enzimele care urmează să fie administrate bolnavilor. Chiar și așa enzima ar putea fi atacată de alte enzime și neutra-

lizată, cu mult înainte de a începe să acţioneze sau ar declanşa un răspuns imun. În sfîrşit, nu se ştie dacă ar supravieţui competiţiei cu alte enzime lizozomale.

De aceea, biochimistul englez G. Gregoriadis s-a gîndit la o cale neobişnuită, să introducă agentul terapeutic într-o substanţă biodegradabilă şi s-o injecteze direct în ţesuturile-ţintă. Acolo purtătorul scapă de încărcătură, şi este distrus. Probabil, ideea i-a fost generată de Alec Bangham. Acesta crease de cîţiva ani lipozomi, structuri similare membranei celulare constituite din straturi duble de lipide alternînd cu compartimente apoase. Primele rezultate au fost spectaculoase. „Am înglobat (în aceste formaţiuni) un număr de enzime" — scria Gregoriadis — „şi am văzut că izolarea era atît de eficientă încît, pentru a avea acces la enzime, membranele trebuiau distruse cu un detergent. Apoi am injectat lipozomi cu enzime la şobolani ; spre bucuria noastră lipozomii au rămas intacţi, deşi au pătruns în circulaţie. După cîteva minute, lipozomii şi conţinutul lor au părăsit sîngele şi au intrat în ficat şi în splină. Imediat, am descoperit că purtătorii lipozomali au transportat enzimele direct în lizozomii celulelor hepatice şi splenice, exact acolo unde era nevoie." [1]. Nu era însă suficient. Mai trebuia demonstrat că enzima a început să funcţioneze. Pentru a confirma acest fenomen, echipa lui Gregoriadis a făcut apel la culturi de celule. Modelul era simplu. Unele celule crescute în culturi sînt capabile să concentreze în lizozomi un zahar (sucroza) adăugată în mediul nutritiv — deoarece n-au invertază (enzimă care desface sucroza în glucoză şi fructoză). Dacă în culturi se introduc lipozomi cu invertază şi dacă, consecutiv, în locul sucrozei apar glucoza şi fructoza, atunci este cert că invertaza a funcţionat. Şi aşa s-a întîmplat.

Gregoriadis s-a gîndit la utilizarea unei game largi de lipozomi. Lipozomii utilizaţi iniţial aveau încărcătură electrică negativă. Dacă ar schimba-o ? Spre surpriza lui, purtătorii enzimelor rămîn mai mult timp în circulaţie. Încearcă, folosind această proprietate, să trateze două dintre cele mai cunoscute erori înnăscute de metabolism fenilce-

[1] Gregoriadis G., în *New Scientist*, 1973, 69, 878, 891.

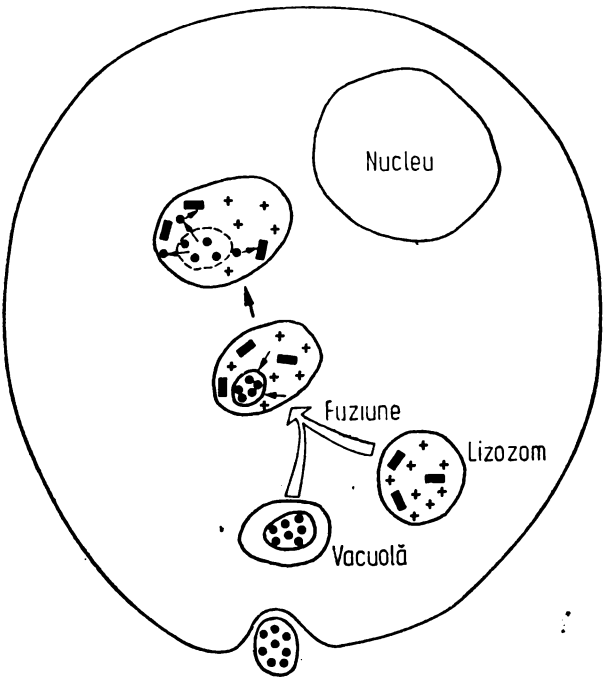


Fig. 12. Un lipozom conținînd molecule de enzimă (puncte) este captat de o celulă prin endocitoză. Vacuola fuzionează cu lipozomul care conține molecula substrat (dreptunghi). Enzimele lipozomiale desfac straturile de lipide și eliberează enzima care poate acționa asupra substratului (după Gregoriadis 1973).

tonuria și galactozemia. Lipozomii ar fi degradați și enzimele eliberate ar reduce nivelul fenilalaninei și galactozei — crescut în cele două tulburări și vinovate de gravele tulburări clinice. (Fig. 12)

Apoi Gregoriadis a observat, cu totul întîmplător, că lipozomii se îndreaptă preferențial spre tumorile maligne. Într-una dintre experiențe a inclus în lipozomi o substanță banală, o albumină marcată (cu izotopi) și a constatat că tumora fixase de cincizeci de ori mai multă albumină decît țesuturile normale. Explicații avea, ipotetice, este adevărat. Dar îl interesa mai mult efectul. De aceea a introdus

în lipozomi *actinomicina D,* un agent anticanceros. Rezultatele au fost mult mai bune decît se aştepta. Cu toate acestea trebuia să înainteze cu prudenţă. Actinomicina este toxică pentru ţesuturile sănătoase. Singura modalitate de a evita lezarea lor este orientarea directă a substanţei spre ţintă. Se pare că a găsit mijlocul : să acopere suprafaţa exterioară a lipozomilor cu anticorpi care să reacţioneze specific cu antigenii tumorali. Nu este o simplă idee. În primele cercetări de laborator *in vitro,* actinomicina a împiedicat specific evoluţia celulelor tumorale.

Începutul pare fascinant. Nu cumva s-a găsit într-adevăr un mijloc de a corecta o parte dintre erorile de metabolism şi de a trata tumorile ? Gregoriadis merge cu speranţele şi mai departe. El crede că în curînd se vor putea fabrica anticorpi. Ei vor fi fixaţi pe suprafaţa lipozomilor şi aruncaţi în circulaţie. Multe deficienţe imunologice ar fi compensate uşor.

ALTE IDEI

Ar mai fi o soluţie, aparent mai simplă. Ea aparţine unei echipe de geneticieni de la Universitatea Stanford. Membrii formaţiei s-au gîndit să exploateze proprietăţile particulare ale macrofagelor, celule care au rolul de a elimina din organism orice material străin. Simplu, printr-un proces numit endocitoză, „înghit" particulele indezirabile. Pornind de la această particularitate, ei au încercat să „oblige" macrofagele să capteze enzimele şi, în acest fel, să ofere celulelor organismului materialul lipsă. Au operat în condiţii de laborator. În mediul de cultură au introdus o enzimă — uricaza — şi au testat periodic nivelul enzimatic. În macrofagele care au „trăit" într-un mediu cu uricază, concentraţia enzimei era de 20 de ori mai mare decît în macrofagele de control.

Asigurarea cu proteine ridică însă probleme de o certă complexitate, sau cel puţin aşa se pare acum. Cum pot fi obţinute proteinele ? Cea mai simplă soluţie pare să o ofere culturile de celule. De ce să nu se cultive celulele bolnavului, să fie transformate selectiv şi apoi să se reinoculeze donorului ? Nu este însă foarte simplu. Înainte de a trece la experienţe va trebui să se studieze şi structura celorlalte enzime prezente în celulele cultivate. Nu este deloc exclus

ca una dintre ele să sufere o mutaţie şi mai tîrziu în organism să interfereze un lanţ metabolic specific.

Probabil însă, în deceniile următoare, se va continua sintetizarea directă a proteinelor. Ele vor fi administrate apoi handicapaţilor genetic. Totul va depinde de viteza cu care biochimiştii vor elucida structura primară a proteinelor şi ulterior de capacitatea lor de a le sintetiza. Este neîndoielnic că în viitorul apropiat se va avea la dispoziţie un repertoriu larg de proteine, îndeosebi de proteine care pot fi obţinute în cantităţi mari. Este interesant că în urmă cu un deceniu sinteza insulinei era considerată o sarcină formidabilă. Între timp a devenit o realitate.

*

Nu de puţine ori destinul unui bolnav este condiţionat de momentul diagnosticului şi, deci, de momentul în care se instituie tratamentul. Ideal ar fi ca aceste momente să fie situate la începutul vieţii intrauterine, mai înainte ca leziunile organice să devină ireversibile.

O spectaculoasă experienţă efectuată pe şoareci arată cît de eficace ar fi un asemenea tratament. La şoareci există o mutaţie care împiedică dezvoltarea normală a otolitelor. Consecutiv, animalele prezintă tulburări neurologice importante. O tulburare asemănătoare este întîlnită şi la puii născuţi din mame cu o alimentaţie deficientă în magneziu în timpul sarcinei. Este suficient să se corecteze insuficienţa şi se nasc numai pui normali.

Fenomene similare sînt cunoscute şi la om. Cel mai concludent exemplu îl constituie eritroblastoza fetală — anemia gravă prezentă la copiii *Rh* negativ născuţi din mame *Rh* pozitiv. Deseori singurul tratament eficace este exsanguinotransfuzia postnatală. Este eficace, dar uneori tardivă. De aceea s-a încercat transfuzia intrauterină şi rezultatele au fost bune.

MEDICAMENTELE ŞI RITMURILE BIOLOGICE

Manifestările ritmice ale vieţii au fascinat lumea antică. Cu toate acestea *cronobiologia* — ramură a biologiei care studiază ritmurile biologice — a apărut relativ recent. Studiile pe animale au început abia acum treizeci de ani,

iar cronobiologia umană trăiește o perioadă de intensă efervescență.

Ritmurile biologice sau fiziologice sînt o caracteristică a vieții, ele sînt întîlnite la toate nivelele organizării animale. Frecvența ritmurilor este surprinzător de variată, ele se succed în cicluri de o secundă sau mai puțin sau în cicluri mari de o lună, de un an sau mai mult.

Unele sînt condiționate genetic, altele nu sînt nimic altceva decît răspunsul organismului la modificările ritmice ale mediului. Dintre acestea ne vom opri asupra unuia singur, a celui mai important pentru genetica medicală, a *ritmului circadian* (de la latinescul *circa* = aproximativ, *dies* = zi), adică asupra ritmurilor cu o frecvență de 24 de ore, corespunzătoare rotației Pămîntului în jurul axei sale.

Este cel mai vechi ritm pe care l-a descoperit evoluția. Este întîlnit la toate organismele, de la bacterii la om. Ca și alte tipuri de bioritmuri, au o origine cert genetică. Intervin și subtili factori de mediu — lumină, temperatură, variații electromagnetice.

Forța musculară — de pildă — manifestă variații ritmice de-a lungul zilei, ventilația respiratorie este maximă spre prînz și minimă noaptea.

Iată un alt exemplu, dealtminteri și cel mai binecunoscut, ritmul steroizilor hormonali. La om, glanda suprarenală începe să secrete hormoni înainte de trezire, înainte de ora 6 și atinge imediat o valoare maximă. Apoi concentrația scade și începe să crească din nou în zori.

S-a remarcat însă că noi putem influența într-o oarecare măsură ritmurile circadiene pentru o serie de variabile. Mult mai important este însă faptul că studiul bioritmurilor a aruncat o nouă lumină asupra organismului. Datorită cronobiologiei s-a înțeles că, sub raport biochimic, organismul variază de la o fază la alta a ritmului circadian. Și, ca atare, că în perioade diferite ale ritmului, el reacționează diferit la același stimul — medicamente, otrăvuri, radiații ionizante, endotoxine (L. E. Scheving, 1976). De pildă, dimineața, după ingestia de alcool, alcoolemia crește rapid. Seara, corespunzător aceleiași cantități — 0,65 g pe kg/corp — concentrația de alcool din sînge este mai mică și crește mai lent.

Unele variații sînt neobișnuit de mari. De pildă, aceeași doză de fenobarbital antrenează, dacă este administrat

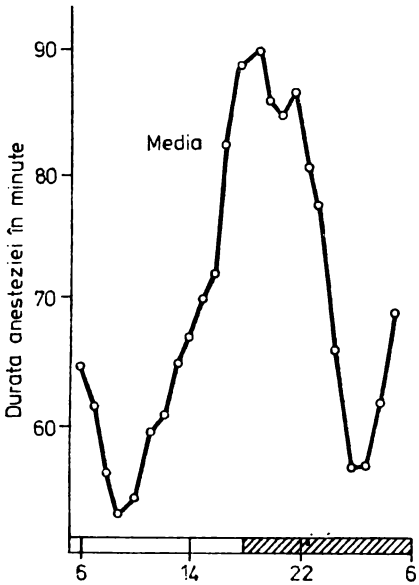


Fig. 13. Susceptibilitatea ritmului circadian al şoarecelui la fenobarbital (după Scheving 1976).

într-o anumită fază a ritmului, un somn scurt de numai 43 de minute şi un somn lung de 104 minute, dacă este administrat în altă fază a ritmului circadian (fig. 13). Şi efectul anestezicelor, folosite în stomatologie, este condiţionat de momentul administrării. O doză injectată dimineaţa, la ora 8, sau după-amiaza, la ora 17, antrenează o anestezie de 20 de minute. Injectată la ora 15 are o acţiune de 50 de minute.

Chiar şi supravieţuirea la o doză potenţial letală este în funcţie de faza circadiană. De exemplu, o doză de amfetamine, administrată animalelor de experienţă la ora 6, induce o mortalitate mică, de 6%. Aceeaşi doză administrată noaptea, în jurul orei 24, măreşte procentul la 77. În sfîrşit, toxicitatea unui citostatic — citozin-arabinozida — este şi ea puternic influenţată de momentul administrării.

Am dat cîteva exemple dintr-un domeniu în plină cercetare, din necesitatea de a demonstra că, în viitorul apropiat, terapia va ţine seama din ce în ce mai mult de variaţiile circadiene. Primele rezultate sînt mai mult decît promiţătoare. Rata de vindecare a leucemiei, precum şi timpul de supravieţuire a animalelor canceroase s-au ame-

liorat spectaculos în momentul în care s-a ţinut seama de variaţiile răspunsului toxic. Dozele au fost astfel fracţionate : s-au administrat cantităţi mai mari, cînd animalul este cel mai puţin susceptibil şi doze mici, în fazele de maximă sensibilitate. La diabetici, dealtminteri fenomenul este valabil şi pentru persoanele sănătoase, nevoile de insulină sînt mai mari spre prînz decît în restul zilei. De acest ritm trebuie ţinut seama în tratamentul bolii. Pornind de aici a început să se recomande ca insulina să fie injectată îndeosebi dimineaţa.

Endocrinologia trece şi ea printr-o perioadă de restructurare. De foarte mulţi ani se tratează cu succes insuficienţa corticosuprarenală. Conform unei scheme clasice, doza zilnică de hormoni corticoizi era fracţionată în trei. Biochimiştii americani Reinberg şi Ghata au propus un alt model : doza totală să fie repartizată în două, fracţiunea cea mai mare — două treimi — să fie administrată dimineaţa, iar restul de o treime, seara. Rezultatele au fost considerabil mai bune decît cele obţinute clasic. De aceea Merouze spunea că „felul în care se dă, face mai mult decît ceea ce se dă".

Începe — necesar — să se modifice un punct de vedere bine statornicit în medicină. Iată cum formulează H.W. Simpton, biochimist englez, impactul cronobiologiei asupra medicinii: „Educaţia medicală, învăţată şi practicată în ultima sută de ani, a pus accentul pe constanţa sis-

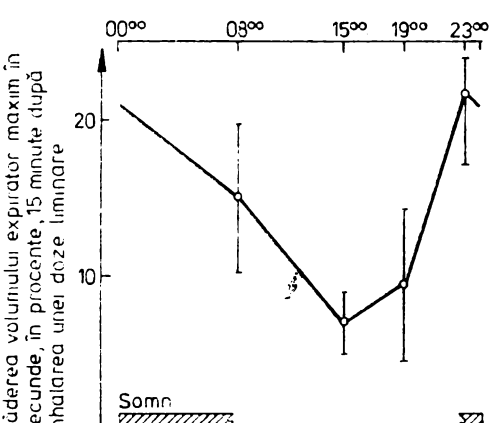


Fig. 14. Variaţiile circadiene ale susceptibilităţii bronşice la extractul de praf de casă (după M. A. d'Adler).

temelor fiziologice : *inter alia* că această constantă este o caracteristică a vieţii." Acest punct de vedere trebuie modificat. Bolnavii înşişi trebuie să-şi cunoască ciclurile biologice. Astfel, este un fapt banal că susceptibilitatea astmaticilor este mai mare noaptea decît ziua şi crizele de astm apar chiar în camere cu aer filtrat, lipsit de alergene. (Fig. 14). Aceasta înseamnă că declanşarea unei crize implică şi participarea unor factori „interni". De aceea vor lua medicamente în funcţie de variaţiile organismului. De asemenea, hipertensivii care îşi iau singuri tensiunea arterială vor ţine permanent seama de ritmurile circadiene.

De aceea credem că medicina de mîine va include cronobiologia printre preocupările ei majore.

ÎMBĂTRÎNIREA... O ENIGMĂ

Toţi vom muri cîndva, unii mai devreme, alţii mai tîrziu. Dar de ce ? O întrebare asupra căreia s-au aplecat mai întîi filosofii şi evoluţioniştii, apoi geneticienii, biochimiştii, filozofii... Fiecare a privit iniţial problema din propriul lui unghi.

Murim — s-a spus adesea —, deoarece moartea este o condiţie indispensabilă progresului biologic. Cu cît generaţiile se succed mai repede, cu atît selecţia naturală poate opera mai energic. Ipoteza este plauzibilă, dar nu şi lipsită de puncte slabe. Dacă ar fi aşa, moartea ar trebui să survină curînd după terminarea perioadei reproductive. Or, nu se întîmplă decît rareori aşa.

Un evoluţionist îndrăzneţ şi original, John Maynard Sussex, a formulat o altă explicaţie. Evoluţia a favorizat animale care se reproduc timpuriu, atunci cînd există puţine riscuri de pierdere a potenţialului reproductiv şi cînd, în organism, nu s-au acumulat prea multe mutaţii cu efecte detrimentale. Moartea n-ar fi nimic altceva decît preţul pe care fiecare organism îl plăteşte pentru a se reproduce.

Asupra relaţiei dintre îmbătrînire şi selecţia naturală părerile sînt mult mai diverse. Pentru mulţi gerontologi, senescenţa nu este un produs al selecţiei naturale. Îmbătrînirea apare după terminarea perioadei reproductive, atunci cînd selecţia şi-a terminat misiunea. Sau, conform unui alt punct de vedere, senescenţa este indirect supusă

rigorilor selecției, în măsura în care este legată genetic de alte caractere (R.D. Guthrie, 1969).

Ipoteza este departe de a fi însă satisfăcătoare. De pe pozițiile geneticii clasice selecția naturală este o forță omniprezentă, un mecanism complex de reglare a populației. Cum ar putea atunci bătrînețea să fie un proces întîmplător ? De aceea V.C. Wynne-Edwards [1] a avansat ideea că senescența este un fenomen necesar, ea trebuie să regleze densitatea populației. Îmbătrînirea ar fi astfel un fenomen adaptativ.

Din punct de vedere practic, n-are însă nici o importanță. Din momentul nașterii, la orizont se conturează, departe, îmbătrînirea și moartea.

Orice încercare de definiție a îmbătrînirii are un caracter arbitrar. Pe bună dreptate s-a spus cîndva : „A devenit de la început evident că orice definiție precisă a bătrîneții este deocamdată imposibilă. Conceptul de îmbătrînire nu poate avea, în prezent, aceeași semnificație pentru protistologul care studiază senescența unei clase de protozoare, pentru ecologul care cercetează tabelele de mortalitate ale populațiilor de vertebrate sălbatice, sau pentru patologul care studiază cauzele morții la șobolanii de laborator de diferite vîrste". Această punere la punct ilustrează, de la început, ideea că îmbătrînirea, ca oricare alt fenomen biologic, poartă amprenta particularităților de specie.

La om este greu să se delimiteze momentul în care începe bătrînețea. Fiecare individ îmbătrînește în felul lui, iar în cadrul organismului deteriorarea este inegală. E. Pamfil și D. Ogodescu (1976) reamintesc că procesul de sclerozare debutează în momentul în care copilul a luat contact cu lumea exterioară și va continua lent pînă în ultima parte a vieții, cînd modificările se accentuează rapid. După 40—50 de ani acuitatea vizuală și auditivă diminuează. Îmbătrînirea este astfel un fenomen progresiv și ireversibil [2].

[1] Wynne-Edwards, V.C., *Animal Dispersion,* Jafner, New York, 1962.

[2] Pamfil E., Ogodescu D., *Psihozele,* Edit. Facla, Timișoara, 1976.

Arbitrar, bătrîneţea ar începe după o lungă perioadă preparatorie, în jurul vîrstei de 65 de ani. Cel puţin la omul contemporan, dintr-o serie de regiuni de pe glob.

Îmbătrînirea este un fenomen biologic evident. Un noian de date demonstrează cît de profunde sînt diferenţele între tinereţe şi bătrîneţe. Între 30 şi 91 de ani muşchii pierd 30% din greutatea lor. Se reduce, în aceeaşi perioadă, numărul celulelor renale şi a papilelor gustative de pe suprafaţa limbii. Capacitatea funcţională a plămînului scade la jumătate. Memoria este mai puţin fidelă, capacitatea de efort se reduce, acuitatea vizuală sau gustul declină. De multe ori, pe primul plan se instalează treptat sau brutal modificările psihice [1]. S-a spus de nenumărate ori, este aproape o dogmă, că paralel cu vîrsta scade numărul celulelor din creier.

*

De-a lungul anilor, biologia a lansat numeroase ipoteze asupra bătrîneţii. S-a bucurat cîndva de multă popularitate ideea că fiecare dintre noi se naşte cu o anumită vitalitate şi depinde de noi dacă o vom consuma repede sau lent. S-a presupus, apoi, că longevitatea este expresia modului de viaţă. Un individ supus unor stress-uri permanente va trăi mai puţin decît cel care a avut şansa să se nască într-un complex ambiant mai puţin traumatizant sau care a ştiut să evite stress-urile. Faptele experimentale au infirmat această sugestie. Stress-urile nu reduc, iar exerciţiile nu prelungesc viaţa. Într-o serie de experienţe convingătoare s-a văzut că stress-urile chimice repetate îmbolnăvesc animalul dar nu-i reduc longevitatea. Munca, chiar munca dificilă are, dimpotrivă, un rol pozitiv.

Seria ipotezelor continuă. S-a vorbit despre *colagen* — care constituie o mare parte din proteinele organismului — şi s-a afirmat că, în timp, el devine mai rigid şi alterează funcţiile organelor. S-a presupus că îmbătrînirea ar fi expresia producţiei de radicali liberi, formaţi în timpul reacţiilor celulare energetice. Ei au o acţiune toxică care duce, în cele din urmă, la moartea celulei. În ultimii ani s-a atribuit un rol important lizozomilor. Mem-

[1] Postelnicu, D., Chira, Al., Săhleanu, V., *Introducere în gerontologie*, Edit. Acad. R.S.R., Bucureşti, 1969.

brana acestor mici formaţiuni citoplasmatice se permeabilizează eliberînd enzime hidrolitice, vinovate de deteriorarea celulei.

Nici una dintre aceste ipoteze nu exclude total prezenţa eredităţii, dar îi atribuie un rol mai puţin important.

Astăzi, cea mai mare parte a biologilor cred că îmbătrînirea este un fenomen genetic. Presupunerea lor porneşte de la solide argumente. Fiecare specie are o longevitate medie caracteristică : efemeridele trăiesc doar o zi, iar marile broaşte ţestoase, 150 de ani. Între ele, la jumătatea drumului se află omul. Media de viaţă a populaţiilor din ţările dezvoltate oscilează în jurul a 70 de ani, la bărbaţi şi ceva mai mult la femei. Această constatare a fost una dintre primele premise ale teoriei genetice a îmbătrînirii. Ea a fost întregită de studiul morfogenezei — al dezvoltării embrionului —, creşterii şi diferenţierii organismului. Toate fenomenele menţionate sînt controlate genetic. Genele care controlează diviziunea oului, formarea ţesuturilor şi organelor intră în funcţiune într-o exactă succesiune, în momente bine definite. Totul se desfăşoară conform programului genetic. De ce n-ar fi programată şi îmbătrînirea ? Ipoteza este îndrăzneaţă şi, sub raport practic, fecundă.

Ce înseamnă însă programare genetică ? Gedda compara cîndva longevitatea cu un tort pe care arde un număr imens de lumînări, de lungimi diferite. Ele se sting treptat. Lumînările sînt evident genele. Ereditatea ar „stabili", de la început, longevitatea fiecăruia dintre noi, o longevitate relativă fireşte. Concepţia lui Gedda se apropie de cea a lui M. Buerger (1957). Pentru acesta îmbătrînirea începe odată cu concepţia şi continuă lin şi neîntrerupt.

Există încă o variantă a acestei teorii. Conform ei îmbătrînirea ar fi controlată de gene speciale, genele de îmbătrînire care intră în activitate tîrziu în cursul perioadei adulte.

În cadrul speciei, longevitatea are un caracter individual. Se pare că marile variaţii individuale sînt condiţionate genetic. Cea mai concludentă dovadă a adus-o studiul gemenilor. În urmă cu două decenii, Kallmann a cercetat media de viaţă a cîtorva sute de cupluri de gemeni monozigoţi şi dizigoţi, de acelaşi sex şi de sexe diferite. El a remarcat că, după dispariţia primului membru al cuplului

de monozigoți moare și al doilea, după — în medie — 36,9 luni. Diferența crește la 78,3 luni, la dizigoții de același sex și la 126,6 luni, la gemenii cu sexe diferite. L. Gianferrari, care a analizat aceste date, reamintește și cîteva coincidențe bizare : doi monozigoți care au murit în aceeași zi. Amîndoi aveau 86 de ani. Alți doi gemeni monozigoți au murit la interval de 25 de zile [1].

Există apoi o corelație strînsă între longevitatea părinților și cea a copiilor. Oricum, fiecare îmbătrînește în propriul său fel. „Întrucît fiecare om își trăiește propriul său destin, îmbătrînește într-un moment și într-un tempo ce corespunde destinului său individual" (Hirsch, 1926).

Deosebit de edificatoare sînt cercetările experimentale. S-a ajuns la concluzia că celulele crescute în laborator au o longevitate limitată. Fibroblastele nu cresc și nu se divid decît de 50 sau de 60 de ori. Apoi mor. Ajung la o asemenea performanță doar dacă aparțin unui embrion. În cazul în care donorul a fost mai vîrstnic, potențialul de diviziune a celulelor scade rapid. Acesta este celebrul *fenomen Hayflick*, după numele celui care l-a descris prima dată. El este un fenomen universal.

Hayflick a inaugurat o serie de cercetări care rămîn pietre de hotar în elucidarea proceselor moleculare ale îmbătrînirii. Concluziile lui au fost confirmate pe animale intacte, cu metode care ilustrează pregnant puterea de imaginație a științei contemporane. S-a urmărit destinul unor clone celulare (familii de celule derivate dintr-o singură celulă) de-a lungul mai multor gazde. Celulele folosite erau limfocitele *B*, celule ușor de identificat după anticorpii pe care îi produc. Ca și fibroblastele, limfocitele se divid doar de 60—80 de ori și apoi mor. Totul pare „planificat". Și mai concludente au fost experiențele biologului Ch. Daniel de la Universitatea din California. El a folosit țesut mamar pe care l-a transplantat unor animale ale căror glande mamare au fost îndepărtate. A ajuns la concluzia că și aceste celule au un program de diviziune pe care nu-l pot depăși. Ceea ce contează este doar numărul de diviziuni și nu timpul de-a lungul căruia se desfă-

[1] Gianferrari, L., în *Genetica Medica*, Instituto G. Mendel, Roma, 1954, p. 19.

şoară. Aşa cum remarca biologul englez R. Lewin (1973), este limitat numărul diviziunilor şi nu longevitatea celulei.

Dificultăţile abia încep. Ce înseamnă însă, condiţionat genetic : o anumită perioadă de funcţionare a genelor, o anumită capacitate de rezistenţă faţă de factorii agresivi din mediu ? Nu ştim. Probabil nici una, nici alta. Răspunsul trebuie căutat în altă parte. Nu cumva îmbătrînirea, cu toate tulburările, ar fi consecinţa acumulării de mutaţii genice şi cromozomiale ? Fiecare dintre ele ar antrena alterarea unuia sau unor procese metabolice. Se pare că această presupunere este corectă. Dovada — una dintre ele — este că animalele cu longevitate mai mică, au mai multe aberaţii cromozomiale decît animalele care trăiesc mai mult. Se cunosc şi excepţii, dar ele nu invalidează regula.

Mai rămîne să lămurim o întrebare hotărîtoare. Mutaţiile apar spontan sau sînt induse de mediul ambiant ? Cei care au studiat incidenţa anomaliilor cromozomiale au remarcat că ele cresc paralel cu vîrsta. Primele modificări importante apar, la femeie, în jurul vîrstei de 55 de ani, iar la bărbat, un deceniu mai tîrziu. La ambele sexe se accentuează frecvenţa celulelor *45,X* (la femeie se pierde unul dintre cei doi gonozomi *X*, iar la bărbat, *Y*-ul) [1]. De asemenea, odată cu vîrsta se amplifică incidenţa celulelor cu mutaţii genice. De pildă, 5% dintre celulele tinere nu sînt capabile — în cultură — să sintetizeze *gluco-6-fosfat-dehidrogenaza*. Pe măsură ce celulele îmbătrînesc se amplifică şi incidenţa mutaţiei. În ambele exemple, mutaţia apare spontan.

Este însă sigur că numeroase mutaţii sînt induse de mediu. În jurul nostru există o mare diversitate de agenţi mutageni. În acest fel incidenţa accidentelor genetice creşte permanent. Apariţia lor este supusă legilor hazardului. Această ipoteză a fost numită ipoteza „acumulării greşelilor" (L.E. Orgel, 1970). Ea explică de ce îmbătrînim atît de diferit.

Ritmul îmbătrînirii este aşadar puternic influenţat de mediu. Rolul lui este demonstrat clar de numeroase experienţe şi de multiple fapte de observaţie. Iată numai cîteva dintre cele mai concludente.

---

[1] Court, Brown W. W. şi colab., *Chromosome Studies on Adults*, London-Cambridge Univ. Press, Londra, 1966.

Dacă se iradiază şoareci tineri cu doze moderate, nu se întîmplă nimic deosebit, pînă cînd animalele încep să îmbătrînească. De atunci însă îmbătrînesc mult mai repede şi mor mai curînd. Iradierea accelerează astfel ritmul proceselor biologice. Biologii au numit acest fenomen „îmbătrînirea indusă de radiaţii".

Obezitatea experimentală are consecinţe similare. Dacă şoarecii supraponderali slăbesc, media de viaţă rămîne la fel de mare ca la şoarecii cu greutate normală. H.J. Curtis [1] reaminteşte încă un fenomen : temperatura ambiantă. Şobolanii crescuţi într-o cameră cu temperatură scăzută în care, în mod necesar, metabolismul se accelerează pentru a menţine constantă temperatura corpului, îmbătrînesc timpuriu.

PERSPECTIVE IMEDIATE

Fiecare specie îşi are propria ei longevitate. Cu excepţia elefantului, care trăieşte între 150 şi 200 de ani, toate celelalte specii de mamifere trăiesc mai puţin decît omul. Iar media (speranţa) de viaţă a omului a crescut impresionant, desigur, cauzele fiind numeroase şi determinate de diverşi factori (politici, sociali, economici, mezologici etc.). Noi ne referim în continuare la cadrul biologic şi la cel al cifrelor. Acum 15 000 de ani, la sfîrşitul paleoliticului superior, media era de numai 19 ani. În secolul al XVI-lea, în Europa, ajunsese la 27,5 ani. În 1900 s-a ridicat la 40 de ani. După aceea, media a crescut, ajungînd acum pînă la 71—72 de ani şi chiar mai mult în unele ţări. Este mai mare la femei şi ceva mai mică la bărbaţi. Presupunînd că ritmul din ultimele două decenii se va menţine, specia noastră va mai cîştiga 10 ani — va ajunge la 85—90 de ani. Şi... apoi ?

Răspunsul teoretic îl aduce studiul relaţiei dintre durata gestaţiei, vîrsta la care se realizează maturitatea sexuală şi longevitate. La elefant, gestaţia durează 20 $^1/_2$ luni, iar maturitatea sexuală apare între 20 şi 30 de ani. Pornind de la aceeaşi parametri s-a ajuns la supoziţia că media de viaţă, stabilită genetic, a omului ar fi de 120—150 de

[1] Curtis H.J., *Genetic Factors in Aging*, în *Advances in Genetics*, 1973, New York, vol. 6, p. 305.

ani. Dacă această estimare este corectă, înseamnă că, cu actualul nostru potențial genetic, putem trăi mult mai mult decît acum.

În cursul anilor s-au raportat numeroase exemple de longevitate neobișnuit de mare. Din 1834, de cînd s-a introdus în Anglia înregistrarea obligatorie a tuturor nașterilor, s-au notat doi indivizi care au ajuns la 112 ani, iar în Canada a murit, în 1814, un bătrîn de 113 ani. S-au citat și alte recorduri, dar ele trebuie privite cu rezerve. Există și populații în care numărul centenarilor nu este deloc neglijabil. Cea mai cunoscută este populația de spanioli din Villacamba, o vale din Ecuador. Acolo trăiau acum cîțiva ani, în 1973, mai mulți bătrîni de peste o sută de ani. Cei mai vîrstnici aveau 142 și respectiv 123 de ani. Chiar dacă rămîn îndoieli asupra vîrstei lor reale, piramida demografică are o structură particulară. În timp ce în populația rurală din Ecuador numai 2—3% depășesc 70 de ani, în Villacamba numărul lor ajunge la 12—13%. Un alt exemplu îl oferă centenarii din Caucaz (U.R.S.S.).

Se va ajunge însă să existe populații constituite majoritar, cel puțin, din centenari ? Teoretic, da. Faptele de care dispunem sînt însă mai prudente. Departamentul Sănătății din S.U.A. a analizat speranța de viață a copiilor de 1 an, născuți în această țară, în ultimele două secole. Între 1789 și 1963 speranța de viață a ajuns la 60 de ani. De atunci a rămas staționară. Așa cum s-a remarcat, oamenii războiului de independență americani erau la fel de bătrîni ca și cei de astăzi, cu singura diferență că acum două secole erau mai puțin bătrîni.

Putem conchide astfel că prelungirea vieții este posibilă, dar nu dincolo de bariera ei fixată biologic ? Mai exact genetic ? Real, tot ceea ce urmărim în viitorul apropiat este să se extindă cît mai mult posibil perioada cea mai viguroasă și cea mai activă a vieții, perioada cuprinsă între 25 și 35 de ani. Omenirea ar avea enorm de cîștigat dacă la 50 de ani am avea toate calitățile tinereții, de la vigoare la spirit creator (există și acum destul de mulți vîrstnici care au păstrat o parte din caracteristicile de odinioară).

Comfort, un celebru gerontolog, privind lucid tot ceea ce se ştie despre îmbătrînire, afirma : „Raţional nu putem spera, cel puţin într-un viitor previzibil, să asigurăm imortalitatea individuală". Aşa este. Dar, se spune uneori, cînd se va cunoaşte întregul mecanism al îmbătrînirii, vom găsi şi mijloacele de a o evita. Credem însă că o asemenea eventualitate este cu totul improbabilă. Optimismul este însă contagios şi încrederea în puterea nelimitată a ştiinţei a generat o idee care a făcut multă vîlvă, dar apoi s-a stins. Geneticianul american C.M. Mc Cay a impus unor şobolani tineri de 30 de zile un regim alimentar foarte sever. După 1 150 de zile ei şi-au reluat „viaţa" normală. Ei au fost comparaţi apoi cu o grupă martor beneficiară a unei alimentaţii bogate. Poate nu cu totul surprinzător s-a văzut că animalele defavorizate au trăit de două ori mai mult decît cele favorizate. Mc Cay a vrut să ştie de ce ? Şi el a remarcat că alimentaţia insuficientă prelungeşte copilăria — animalele ajung mai tîrziu la maturitate. După aceea, animalele trăiesc la fel de mult. Experienţa a fost reluată şi rezultatele au fost similare. Media de viaţă a şobolanilor supuşi experienţei s-a prelungit, este adevărat, dar cu preţul unor tulburări osoase destul de importante. A fost o experienţă !

La om, din punct de vedere medical, singurele speranţe concrete se leagă, din nou, de genetică. Pînă acum se considera ca sigur faptul că tulburările bătrîneţii sînt expresia unor mutaţii cu efecte detrimentale. S-a conturat însă şi întrebarea inversă : nu cumva există şi mutaţii cu consecinţe pozitive, care ar putea prelungi media de viaţă ? Presupunerea nu este gratuită. Ea ar explica longevitatea neobişnuită a unor populaţii mici şi izolate, ca cea de la Villacomba. S-a spus „mutaţii", în sensul cel mai larg al termenului, înţelegînd prin aceasta orice restructurare a materialului genetic. Poate viitorul va confirma această ipoteză extrem de îndrăzneaţă.

Dealtminteri, ipoteza mai este sprijinită şi de un fapt : femeile trăiesc mai mult decît bărbaţii, în medie cu 7 ani. Nu cumva acest surplus se datoreşte excesului de material genetic ? (Femeile au doi cromozomi de sex X, în timp ce bărbatul are numai unul). Ele ar fi, deci, mai

rezistente față de consecințele mutațiilor situate pe cromozomul X. La bărbați, mutațiile pot duce la moartea celulei, la femei efectele negative ar putea fi compensate de al doilea cromozom de sex X.

Deocamdată, informațiile genetice se opresc aici. Poate însă că în secolul, sau secolele următoare, se vor înființa „institute pentru înlocuirea genelor uzate". Prin ingineria genetică se vor schimba genele anormale, și procesele metabolice vor fi restabilite. Fiecare individ va avea o fișă personală, în care vor fi menționate substituirile făcute și cele care urmează să aibă loc în anii următori. Nu va fi prea greu. Industria genetică va pune la dispoziția institutelor specializate genele necesare și poate — de ce nu ? — gene necunoscute încă, mai eficiente decît cele pe care le-a „preferat" selecția naturală.

CONGELAREA ȘI HIBERNAREA

Institutele despre care vorbeam vor intra în rețeaua sanitară... mai tîrziu. Pînă atunci s-au propus nenumărate soluții. Una dintre cele mai bizare este congelarea. Ea pornește de la cîteva premise corecte. Supraviețuirea bacteriilor în condiții extrem de variate, de-a lungul a zeci și sute de mii de ani și poate mai mult este o certitudine. Una dintre ultimele și cele mai sigure probe le-a adus o echipă a Institutului de cercetări Darwin, din California. Ei au găsit, în 1974, în stîncile înghețate ale Antarcticii, bacterii congelate, capabile să se multiplice în medii de cultură. Vechimea lor oscilează între 10 000 și un milion de ani.

La sfîrșitul deceniului trecut, un psiholog american a cerut Societății criometrice din California să-l congeleze imediat după moarte. Avea 73 de ani și cancer. „Operația" a decurs după toate normele stabilite experimental. S-a injectat un anticoagulant — heparină —, apoi s-a deschis toracele și s-a masat inima pentru a asigura circulația creierului. Masajul a fost înlocuit cu un aparat inimă-plămîni. În cele din urmă a început răcirea progresivă a organismului. Cînd temperatura a ajuns la —8°C, sîngele a fost înlocuit cu o substanță specială care permite păstrarea integrității celulare. Apoi temperatura a fost coborîtă pînă

la —79°C şi în sfîrşit, pînă la —190°C. Corpul a fost depus într-un institut din Arizona, Texas.

Acesta a fost începutul istoriei congelării organismelor umane. Doctorul american era convins că tumorile maligne vor fi vindecate în curînd. Atunci el va fi reanimat. Ideea în sine pare firească.

Reacţiile biologilor au fost unanime. Congelarea a debutat prea devreme. Se ştie prea puţin despre rezistenţa celulelor, ţesuturilor şi organelor la frig. Este adevărat, se conservă corneea şi pielea, dar există o diferenţă imensă între păstrarea unor organe izolate şi a unui organism. Experienţele făcute pe animale nu sînt deosebit de încurajatoare. Mamiferele pot fi reanimate doar dacă au fost ţinute la temperaturi sub 0°C un timp foarte scurt. Chiar şi atunci apar leziuni ale sistemului nervos central, leziuni a căror gravitate este direct proporţională cu durata congelării. Dar nu trebuie să ne pierdem speranţele. Va veni o zi cînd vom reuşi să congelăm organismele pentru o perioadă nedefinită.

Dar o vom face ? Sau indiferent cum, vom prelungi oare viaţa cu noi decenii ? Nu cumva vom fi tentaţi să creăm fiinţe nemuritoare ? Întrebarea nu este chiar atît de absurdă, cum ar putea să pară la prima vedere. Am putea realiza prin clonare o formă de nemurire, de retrăire infinită a ciclurilor individuale. Din nou... dar... care vor fi relaţiile dintre „părinte" şi „copil" ; cît va creşte populaţia ?

ULUITORUL DRUM AL IMUNOLOGIEI

Tucidide consemna că în vechea Atenă lovită de ciumă nimeni nu se ocupa de bolnavi şi de muribunzi, în afară de foştii bolnavi. Ei erau singurii care se simţeau la adăpost de orice pericol. Şi erau în afara oricărui pericol, deoarece erau imunizaţi. Era una dintre cele mai vechi observaţii — şi cele mai corecte — ale medicinii empirice. Cine făcuse unele infecţii — ciumă, variolă — era ferit de orice infecţie nouă. De aici a pornit ideea că omul ar putea fi imunizat artificial. Dar... primele încercări au fost la fel de periculoase ca şi boala însăşi. S-a încercat cu cruste uscate de variolă, care se aspirau, ca tutunul — me-

todă larg folosită în China, în secolul al XV-lea — sau se inocula un lichid luat dintr-o pustulă [1].

Dar ce este imunitatea ?

După o definiţie clasică, este capacitatea unui organism de a rezista la infecţii.

Definiţia este corectă, dar insuficientă.

Conceptul de imunitate s-a extins. El nu se limitează numai la apărarea faţă de „microbi, virusuri şi toxinele pe care le produc", ci la apărarea „integrităţii individului", după cum spunea unul dintre marii creatori ai imunologiei moderne, australianul Macfarlane Burnet. Pentru realizarea acestui scop toate organismele trebuie să aibă proprietatea de a recunoaşte ceea ce le aparţine *(self)*, de ceea ce este străin *(non-self)*. Imunitatea este, deci, după definiţia lui Turk (1975), „procesul biologic prin intermediul căruia individul îşi menţine individualitatea".

Individul este obligat, pentru a supravieţui, să se apere de toţi factorii străini care pătrund în organism şi care provoacă o reacţie de apărare sau o reacţie imunitară (antigeni). Numărul antigenilor este considerabil — proteine, glucide, lipide. În faţa unei agresiuni, organismul răspunde printr-o producere de anticorpi — răspuns imunologic [2].

Toţi cei care s-au aplecat asupra proceselor imunitare au rămas uimiţi de complexitatea fenomenelor şi nu cunoaştem decît o parte dintre ele ! Rossion spunea că lupta împotriva invadatorilor — bacterii, virusuri — se poate compara cu un adevărat război la care participă servicii de supraveghere, trupe de şoc, servicii de legătură şi, bineînţeles, infanterişti. Trupele sînt constituite din limfocite, celule mici din seria albă, formată de măduva osoasă. După structură, mobilitate, durată de viaţă, s-au deosebit trei tipuri : *T*, *B* şi *K*. Primele, diferenţiate în timus, au arme de o extremă eficacitate — mediatorii limfocitari — substanţe toxice capabile să ucidă microorganismele. Tot ele sînt implicate şi în eliminarea grefelor. Sînt marii voiajori ai organismului. Circulă permanent din sînge în splină şi în ganglionii limfatici şi apoi revin în circulaţia sanguină. În lupta care se desfăşoară în vasele sanguine

[1] Iftimovici, R., *Ore fierbinţi în biologia contemporană*, Edit. Albatros, Bucureşti, 1975.

[2] Pozagi, N., Ghyka, Gr., *Imunogenetica*, Edit. Academiei R.S.R., Bucureşti, 1974.

participă în mod deosebit limfocitele *B*. Ele intervin în bătălie folosind o armă proprie, anticorpii.

Elucidarea naturii biochimice a anticorpilor, a concentrației lor și a distribuției, a marcat o etapă de maximă importanță. N-a fost greu să se demonstreze că anticorpii sînt globuline, mai exact imunoglobuline, cu o structură fundamentală similară. Toate sînt constituite din lanțuri polipeptidice „ușoare" și „grele". Cele două lanțuri „ușoare" au fost numite *kappa* și *lambda*. Nu ele constituie criteriul de clasificare al imunoglobulinelor, ci lanțurile „grele" — cele cinci tipuri : *alpha, gamma, mu, delta, epsilon*. În funcție de lanțurile grele, imunoglobulinele *(Ig)* au fost notate *A, G, M, D* și *E*. Imunoglobulina *A* este apărătorul mucoaselor. Se găsește, de asemenea, în ser. Imunoglobulina cea mai importantă este *Ig G*. Ea reprezintă 7%. Imunoglobulina următoare, *Ig M*, este relativ rară. Constituie numai 1% din totalul imunoglobulinelor. Este cea mai veche achiziție a sistemului imunitar. Mai prezintă o particularitate — constituie avangarda organismului în toate contactele cu antigeni noi. De aceea a și fost numită „anticorp timpuriu" (fig. 15).

Dintre ultimele două tipuri vom menționa doar unul, *Ig E*, anticorp cu rol major în ceea ce se numește hipersensibilitatea specifică de tip imediat.

Anticorpii sînt cei care se combină cu antigenii, neutralizează toxinele... pe scurt apără organismul de agresiune.

Ultimele trupe din seria limfocitelor sînt constituite din limfocitele *K* (sau „asasine") *(killer cells*, în englezește). Ele au rol cu totul special : facilitează acțiunea anticorpilor.

Cînd lupta s-a terminat, cîmpul este curățat de *macrofage* — celule fabricate probabil tot de către măduva osoasă. Ele își îndeplinesc misiunea datorită unei încărcături speciale de enzime.

Cum acționează această remarcabilă armată ? Aproape întotdeauna contactul cu invadatorii îl iau limfocitele *T*. Selecția naturală le-a înzestrat cu un sistem special de receptori, situați pe membrană, care au proprietatea de a fi activați de receptorii complementari situați pe suprafața celulei agresoare. După activare, limfocitele *T* cresc și se divid. Se formează rapid o trupă de elită care înconjoară invadatorul și îl ucide.

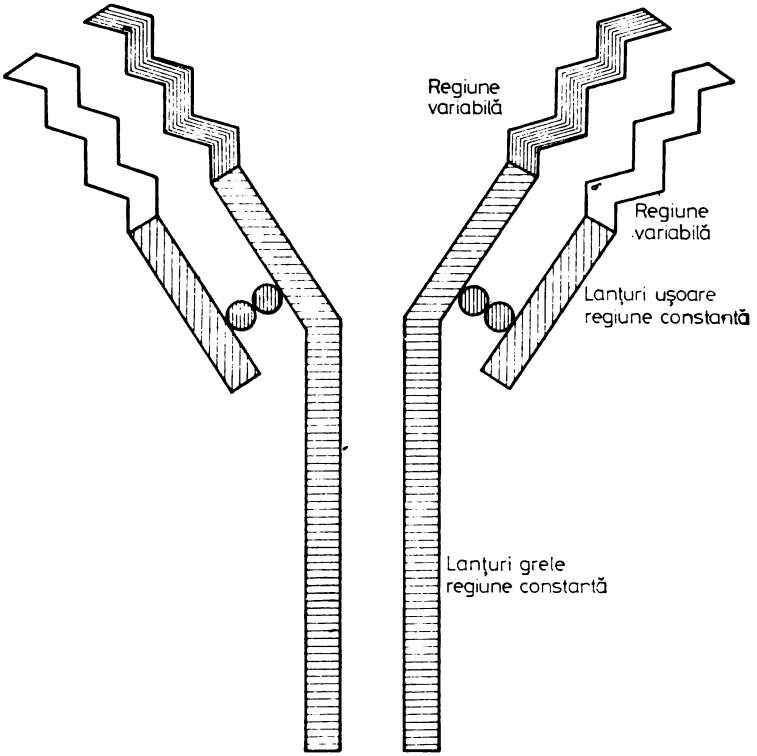


Fig. 15. Structura unui anticorp. Toţi anticorpii sînt formaţi din două lanţuri grele şi din două lanţuri uşoare legate prin punţi de sulf. Fiecare dintre aceste lanţuri cuprinde o parte constantă şi o parte variabilă care conferă anticorpului specificitate.

După ele intră în acţiune şi limfocitele *B*. Şi ele au pe membrană receptori — imunoglobuline — care activate — tot de receptorii antigenului — produc anticorpi. Nu se ştie ce raţiuni stau la baza acestei succesiuni. Oricum, acţiunea limfocitelor este fie facilitată, fie inhibată de limfocitele *T*. Mecanismul este incert. Poate că limfocitele *T* nu constituie o lume uniformă, ci o populaţie divizată : o parte — limfocitele ajutătoare — sprijină limfocitele *B*, alta — limfocitele supresoare — o inhibă. Anticorpii nu sînt însă activi decît dacă a avut loc o stimulare

prealabilă, realizată de un lanț de enzime, numite complement. Și, uneori, anticorpii nu sînt activați. Evident, sînt ineficaci. Descoperirea acestui fenomen explică apariția și dezvoltarea tumorilor. Anticorpii inactivați se fixează pe peretele celulelor tumorale, ca un scut, care împiedică apropierea limfocitelor *T*. Dar... evoluția a găsit o soluție spectaculoasă ! În aceste situații intervin „celulele asasine". Ele au proprietatea neobișnuită de a recunoaște anticorpii și de a se fixa pe ei. Atunci anticorpii devin activi.

Numărul antigenilor este imens. Cum se „descurcă" organismul ? Are el celule pluri- sau omnipotente, capabile să recunoască orice antigen ? Aceasta este una dintre posibilități. Nu însă și cea mai probabilă. Imunologii cred că există imunocite care produc receptori sau anticorpi specifici, care recunosc deci un antigen caracteristic (atît receptorii cît și antigenii ar fi predeterminați genetic). În momentul în care un antigen dat a pătruns în organism, el declanșează înmulțirea selectivă a unui clon de limfocite imunocompetente, care au deja informația genetică. Aceasta este celebra teorie selectivă a lui Burnet.

Bineînțeles, organismul ia contact deseori cu antigeni noi. El nu poate reacționa decît dacă „învață" să creeze mijloacele de apărare. Învață în cîteva zile (perioada de latență). În acest timp el a produs cantități apreciabile de anticorpi precoci *(Ig M)*. Dacă antigenul este cunoscut, reacția organismului este rapidă și eficientă chiar după cîțiva ani — el are deja un număr mai mare de limfocite gata să intervină (aceasta este imunitatea activă). Astfel ne explicăm de ce grefele sînt mult mai rapid eliminate la persoanele preimunizate decît la cele care vin pentru prima dată în contact cu antigenii. Anticorpii pot fi însă transferați unei persoane care n-a avut nici un contact cu anticorpii sau care nu se apără suficient de eficient, și ei conferă tranzitoriu o imunitate pasivă.

IMUNITATEA ÎN ACȚIUNE

Organismul este invadat zilnic de un număr uriaș de antigeni. Dacă totul decurge normal, apar anticorpi specifici, se combină cu antigenii specifici și agresorii sînt eliminați : fie sînt digerați de enzimele specifice din ser, fie sînt fagocitați de macrofage (răspuns primar). Se poate în-

tîmpla însă ca, în cursul acestor procese, să fie eliberaţi produşi antigenici. Atunci va apare un nou răspuns, răspunsul secundar. Intervin imediat limfocitele *T* şi *B*.

În 1952 hematologul francez Jean Dausset presupunea că globulele albe poartă pe suprafaţa lor, la fel ca şi hematiile, antigeni. Şi tot el a descoperit existenţa lor la persoanele care, din cauze diverse, primiseră în mai multe transfuzii, anticorpi antileucocitari. I-a regăsit constant la toţi politransfuzaţii. Dovada era indiscutabilă. În 1958 a identificat primul antigen pe care l-a numit, după iniţialele primilor donori de ser cu antigenul specific, *MAC*. Acest antigen este prezent numai în serul donatorilor şi niciodată în cel al receptorilor. Şapte ani mai tîrziu echipa lui Dausset identificase deja 10 antigeni numiţi *HLA* (human leucocytes antigen), antigen leucocitar uman. N-a fost greu să se stabilească că ei sînt controlaţi genetic, mai exact de un grup de gene, de un sistem situat pe cromozomul *6*. Sistemul cuprinde 4 loci : *A, B, C* şi *D*, fiecare locus comportînd numeroase alele sau variante : 15 pe locusul *A*, 20 pe locusul *B*, 5 pe locusul *C*. După toate probabilităţile numărul variantelor este mai mare. Dacă pornim de la premisa că există cel puţin cîteva zeci de alele, patru loci şi doi cromozomi, este uşor de înţeles că numărul combinaţiilor posibile este imens, de ordinul unui milion numai pentru sistemul *HLA*. Şansa de a găsi doi indivizi identici, numai pentru *HLA* este astfel extrem de mică. Un individ poate fi definit în funcţie de sistemul *HLA* la fel de exact ca şi după amprentele lui.

Genele sistemului intră în acţiune progresiv. Gena *D* intervine prima. Apoi intervin genele de pe locii *A, B* şi *C*.

UN IMUNOLOG PRIVEŞTE PATOLOGIA

Macfarlane Burnet, laureat al Premiului Nobel (1962), unul dintre cei care au dat noi contururi imunologiei, spunea : „Funcţia primară a aparatului imunologic este să menţină integritatea genetică a corpului. Celulele şi ţesuturile îşi pierd funcţia în cazul în care în organism pătrunde o cantitate importantă de material străin, indiferent dacă este vorba de microorganisme sau de însişi constituienţi ai corpului modificaţi de procesele genetice sau

chimice... Pentru un motiv sau altul orice funcție biologică este supusă erorii, îndeosebi cele două mari funcții de discriminare a corpului, sistemul nervos central și aparatul imunologic".

Organismul reușește să identifice și să neutralizeze relativ ușor bacteriile patogene, dar nu la fel de facil distruge celule devenit periculoase în urma unor mutații. De cele mai multe ori separă corect celulele care trebuie tolerate de cele ce urmează a fi eliminate. Dar erorile fac parte din natură. Cînd sistemul imunitar nu-și mai îndeplinește corect funcția, cînd își îndreaptă atacul asupra constituienților normali ai organismului, apar bolile autoimune.

REACȚII IMEDIATE

Cînd un individ a fost sensibilizat la un antigen și întîmplarea îl pune din nou în contact cu el, antigenul poate da naștere la reacții negative — este vorba despre reacțiile de hipersensibilitate. Există mai multe tipuri — IV —, toate consecințe ale interacțiunii antigen-anticorp. Trei dintre ele apar imediat, sînt humorale, au anticorpi circulanți ; unul singur apare tardiv.

Tipul *I* are deseori un caracter dramatic și survine imediat după pătrunderea antigenului în organism. În această categorie au fost incluse șocurile anafilactice și manifestările alergice înrudite. Manifestările clinice sînt brutale.

Explicația lor este, acum, relativ clară. Conflictul antigen-anticorp declanșează eliberarea unor mediatori chimici — histamina, serotonina... — vinovate de complexul de manifestări clinice. În aceeași categorie intră și banalul astm alergic, precum și frecventele rinite alergice.

Tipul *II* include tulburările consecutive acțiunii anticorpilor asupra membranelor celulare. Așa este maladia hemolitică cu autoanticorpi.

Există alte două tipuri importante în clinica umană.

În tipul *III* se formează complexe antigen-anticorp ; uneori există un exces de antigeni și atunci se formează complexe solubile, care se depun în rinichi, în articulații, în piele, alteori există un exces de anticorpi care se depun în interiorul vaselor.

În sfîrşit, ultimul tip — hipersensibilitatea de tip întîrziată — este singura cu origine celulară. Reacţia se desfăşoară exclusiv în punctul prin care au pătruns antigenii. Exemplul cel mai bine cunoscut este reacţia la tuberculină.

Am dat cîteva amănunte din necesitatea de a demonstra că fenomene de mult cunoscute şi-au găsit o explicaţie complexă.

*

Nu întotdeauna gazda reacţionează puternic la antigeni. Se întîmplă uneori ca organismul să nu răspundă ; este ceea ce se numeşte *toleranţa imunologică.* Nu este vorba de o deficienţă imunologică, ci de o lipsă de reactivitate. Aşa se întîmplă cînd individul a fost expus foarte timpuriu unui antigen — în cursul vieţii fetale sau curînd după naştere — sau cînd adultul a fost injectat cu doze slabe şi repetate de antigen.

NOILE DRUMURI

Nimic mai obişnuit decît o crescută sensibilitate la infecţii, la toate infecţiile cu germeni banali, ciuperci sau virusuri. Deseori ele trenau şi duceau la moarte, cu toate eforturile disperate ale medicilor. Explicaţiile nu lipseau, dar cum nu puteau fi verificate, rămîneau în domeniul ipotezelor. De-a lungul anilor s-au izolat din acest grup numeroase dezordini imunologice. Atîta vreme însă cît nu s-au putut separa celulele *T* şi *B,* mecanismele fundamentale nu erau suficient de clare. Acum a devenit evident că există cel puţin două tipuri de deficienţe imune, acelea în care lipsesc celulele *B* şi acelea în care celulele *B* sînt prezente, dar sînt incapabile să producă imunoglobuline. Se conturează apoi mereu mai clar ideea că unele forme de hipogammaglobulinemie — o scădere a cantităţii de gammaglobuline — pot rezulta printr-un mecanism mai complex, printr-o anomalie a celulelor T supresoare.

În 1952, Ch. Bruton, medic american, a descris un caz, un copil care făcea frecvent infecţii grave. A supravieţuit pentru că a avut şansa să trăiască în perioada antibioticelor. Bruton a avut însă inspiraţia să studieze nivelul

gammaglobulinelor şi a remarcat că bolnavul nu producea aceste substanţe. Aşa cum se întîmplă deseori în medicină, mulţi medici şi-au dat seama că au întîlnit asemenea copii, iar alţii au început să studieze sistematic gammaglobulinele. Curînd s-au desprins primele concluzii : scăderea nivelului gammaglobulinelor este condiţionată genetic. Deoarece se întîlneşte numai la băieţi, mutaţia pare să fie situată pe un cromozom *X* şi blochează formarea celulelor producătoare de imunoglobuline.

Mutaţiile printr-un mecanism necunoscut lezează preferenţial sinteza unui anumit tip de gammaglobuline.

Ataxia-teleangiectazia — o boală importantă — asociază tulburări neurologice, oculo-cutane, infecţii pulmonare frecvente. Toate manifestările sînt expresia reducerii importante a imunoglobulinelor *A*.

Anii au adus o permanentă lărgire a evantaiului genetic. Unii dintre copiii cu infecţii banale respiratorii, cu dureri articulare şi cu otite supurate, sînt deficienţi pentru primele două componeţe ale complementului, iar alţii, cu tulburări dominate tot de infecţii, au o deficienţă pentru alte componente ale aceluiaşi sistem [1].

★

Nu întotdeauna organismul reuşeşte să facă o distincţie clară — şi evident necesară — între „self" şi „non-self". Dealtfel este destul de greu. Dacă pentru mecanismele imunocompetente ale organismului identificarea unei bacterii este o sarcină simplă, recunoaşterea unei celule proprii anormale genetic sau transformate devine o problemă complicată. Şi atunci, nu foarte rar, apar erori. Sistemul de control imun se dereglează şi organismul începe să producă autoanticorpi faţă de anumiţi autoantigeni. Este greu de spus de ce. Poate pentru că, sub influenţa unor agenţi chimici, o parte dintre constituienţii normali ai organismului devin antigenici sau poate pentru că, sub acţiunea aceloraşi factori, se dereglează mecanismul de formare a anticorpilor care încep să distrugă componente normale ale organismului, deci apare, cu alte cuvinte, o mutaţie. Expresia clinică este o maladie autoimună, unul

[1] Schlegel, R. J., Miller, M. E., *Immunogenetics*, în Gardner ; *Endocrine and Genetic Diseases of Childhood and Adolescence*, W. B. Saunders, Philadelphia—London—Toronto, 1976, p. 1196.

dintre cele mai dinamice capitole ale medicinii. Se știe acum cu certitudine că o parte dintre maladiile enigmatice sînt de fapt boli autoimune. Așa este poliartrita reumatismală sau lupusul eritematos diseminat.

LUPTA ÎMPOTRIVA CANCERULUI CONTINUĂ

Se spune de multe ori că fiecare dintre noi este un potențial canceros. În fiecare zi se nasc în organism, indiferent de ce și indiferent cum, cîteva mii de celule canceroase. Atîta vreme cît sistemul imun funcționează normal, „agresorii" sînt eliminați. Organismul recunoaște cu ușurință celulele străine. Și celulele canceroase sînt străine, deoarece au alți antigeni de suprafață decît celulele obișnuite. Dacă această presupunere este exactă, atunci cancerul n-ar fi nimic altceva decît rezultatul direct al slăbirii capacității de apărare a individului. Aceasta a fost premisa care a declanșat una dintre cele mai interesante direcții de cercetare în lupta împotriva cancerului. De ce, atunci, să nu se stimuleze imunitatea nespecifică ? Ideea a dat rezultate deosebite. În Franța, echipa lui E. Mathé a reușit să vindece numeroase cazuri de leucemie animală. Cu o singură condiție : ca numărul de celule canceroase să nu fie prea mare. În ultima eventualitate se impune un tratament chimioterapic prealabil. El reduce numărul de celule maligne, dar nu le distruge. Aceasta este sarcina sistemului imun.

S-a încercat apoi stimularea imunității specifice cu vaccinuri preparate din celulele tumorale. Dar antigenii acestor celule declanșează o reacție de apărare slabă. De aceea s-a recurs la „adjuvante", substanțe, care, fără să fie antigene, pot — cînd sînt asociate cu antigeni — să stimuleze răspunsul imun. La cine ? La bacterii. Explicația este simplă. Ele secretă nu numai toxine, ci și substanțe care stimulează reacțiile organismului. Grupul acestor ajutoare se lărgește continuu. El cuprinde, printre altele, celebrul vaccin *B.C.G.* atît de mult folosit contra tuberculozei. Utilizarea bacteriilor pune însă o problemă deosebit de complicată ; trebuie separate toxinele de elementele stimulatoare. Separarea celor două componente ar putea oferi

medicinii o nouă armă împotriva cancerului... dacă se va dovedi că adjuvantele facilitează eliminarea tumorii şi nu protecţia ei.

DE LA GRUPELE SANGUINE LA SISTEMUL *HL—A*

În 1953, hematologul Aird şi colegii lui au observat un exces de grupă sanguină *A* printre bolnavii cu cancer gastric. Concluzia lui, confirmată imediat, a generat o avalanşă de cercetări. S-a studiat asociaţia grupelor sanguine cu nenumărate boli, cu inteligenţa, cu longevitatea... cu tot ceea ce se poate studia uşor. Şi, la un moment dat, se părea că grupa sanguină este un indicator al „destinului genetic". Anii au trecut, s-au acumulat numeroase rezultate, iar acum se admite că există numai cîteva asociaţii semnificative statistic : între grupa 0 şi ulcerul duodenal (indivizii cu această grupă au un risc de 1,4 ori mai mare decît cei cu grupa *A* de a face ulcer) şi cea menţionată mai înainte. S-au mai sugerat şi alte asociaţii, îndeosebi între grupa *A* şi anemie pernicioasă sau diabet zaharat. Ele nu sînt însă atît de clare. Chiar pentru puţinele asociaţii pozitive nu există nici o explicaţie plauzibilă.

Grupele sanguine au rămas o simplă amintire, o amintire din acele timpuri cînd medicina avea mai mult entuziasm decît competenţă. Ea ne-a lăsat însă încrederea că într-o zi se vor descoperi, în universul genetic individual, genele care condiţionează destinul nostru patologic. La urma urmei — şi întrebarea revine obsedant —, noi facem, cu totul întîmplător, psoriazis, de pildă, sau reumatism ? Bineînţeles că nu, aceasta este una dintre dogmele geneticii, dar care sînt factorii genetici care asigură susceptibilitatea sau rezistenţa ? Se pare că ne apropiem de acest răspuns.

Hematologul american C. Ch. Dugan (1976) a adunat toate informaţiile disponibile. De la început trebuie subliniat că ele constituie numai un început. Viitorul va demonstra dacă rezultatele actuale sînt valabile sau nu.

La început a fost o observaţie banală : şoarecii cu o anumită combinaţie de gene din sistemul *H-2*, analog sistemului *HL-A* de la om fac mai frecvent leucemie decît şoarecii care nu au această combinaţie. Primele cercetări făcute la om, în jurul anului 1965, nu au dat rezultatele con-

cludente. Părea puțin probabil totuși să nu existe nici o corelație între sistemul *HL-A* și anumite boli. Ele au început să apară frecvent. Cea mai interesantă corelație este, deocamdată, cea dintre spondilita anchilozantă și antigenul B 27. Boala este relativ frecventă : 2‰, în Europa, și este întîlnită aproape întotdeauna la bărbați (90%). Nu se știe dacă în apariția și evoluția ei intervine sau nu și ereditatea. Sigur este că 96% dintre bolnavi au acest antigen, în timp ce frecvența genei în populație este de numai 6%. În fața faptelor, dr. Amor spunea : „corelația nu este de 100%. Anumiți bolnavi n-au antigenul. Invers, *B 27* este întîlnit la sănătoși. Gena *B 27* nu este deci singura responsabilă. Ea este doar un marker (semn distinctiv — n.n.) al terenului genetic". Surprizele nu s-au terminat : aceeași genă este prezentă mult mai frecvent decît în populația generală și în alte forme de reumatism.

Psoriazisul este o maladie a pielii în care se adaugă uneori leziuni ale articulațiilor degetelor și/sau ale coloanei vertebrale. În psoriazisul simplu, frecvența genei *B 27* este la fel de mare ca la restul populației. Printre bolnavii cu modificări articulare incidența variantei genetice ajunge la 50%. Dr. Amor conchidea : „Se pare că toate formele de spondilartrită primară sau secundară sînt guvernate de același teren genetic al cărui marker este *B 27*."

Sindromul Reiter asociază o serie de tulburări caracteristice : o dizenterie, o uretrită purulentă, o conjunctivită purulentă și dureri articulare uneori intense. Cauza — o infecție. Sindromul a apărut deseori în timpul războiului. Ceea ce era mai greu de explicat era că tulburarea avea un caracter selectiv. În timpul războiului de eliberare din Algeria, victimele erau îndeosebi soldații francezi. Autohtonii făceau foarte rar boala. Se credea că ei sînt imunizați. Relativ recent însă, pe un vas militar american, a izbucnit o epidemie : dintre cei 2 000 de membri ai echipajului, 600 aveau tulburări digestive, iar 6 dintre ei au prezentat ulterior toate simptomele. Straniu, toți șase purtau antigenul *B 27*. S-a remarcat apoi că recto-colita hemoragică simplă nu se asociază cu nici unul dintre antigenii *HL-A*. Dacă se adaugă spondilartrita, atunci sînt afectați îndeosebi indivizi *B 27*.

Concluzia se degajă ușor. Nu însă și interpretarea ei. Ar fi vorba de o genă din sistemul *HL-A* care favorizează apa-

riția spondilartritei. Declanșarea poate fi produsă de factori variați : infecții sau erori de metabolism.

De cîțiva ani se confirmă mereu faptul că diabetul juvenil apare mai frecvent printre tinerii care au una dintre genele *B 8, BW 15* și *XW 18*. Cea mai impresionantă dovadă a adus-o dr. Cathelineau din Franța. El a studiat glicemia provocată, la un lot de femei aparent normale. Ceva mai mult de 10 aveau o curbă anormală de tip diabetic. Toate erau posesoarele unuia dintre cei trei antigeni de mai sus.

Se pare astfel — nimeni nu spune că este cert așa — că există o corelație clară între o anumită sau anumite gene din sistemul *HL-A* și reumatism și diabet. Se pare, de asemenea, că aceleași gene ar favoriza infecțiile virale. În acest fel ne explicăm sindromul Reiter, psoriazisul complicat sau comele diabetice survenite după o infecție cu virusul *Cocksackie B*.

Același mecanism, aceeași cooperare — defect imunitar-virus — ar putea să explice apariția sclerozei în plăci. Este o tulburare neurologică gravă, rezultată dintr-o demielinizare progresivă și lentă (distrugere a substanței care acoperă fibrele nervoase). Ea a fost atribuită fie unei viroze, fie unei deficiențe imunologice. Ultimele cercetări sugerează că ambele ipoteze sînt corecte. Deficiența imunitară favorizează persistența virusurilor — îndeosebi a celui rujeolic în țesuturile cerebrale — și tot ea, apariția unui proces autoimun. Dovadă, mulți bolnavi au unul dintre antigenii *A 3, B 7* și *DW 2*. Toți au însă sistemul *Ag* — ultimul descoperit — situat și el tot pe cromozomul 6 — lîngă locusul *D*.

Evantaiul asociațiilor se lărgește. *W 8* este mai frecvent decît media printre bolnavi cu maladie celiacă, cu miastenia gravă, cu lupus aritematos subacut. Există, de asemenea, o asociație între *HL-A* și boala Basedow, leucemie, dar frecvențele sînt mai puțin impresionante.

În același timp s-a observat și fenomenul invers — purtătorii unui antigen sînt mai rezistenți față de anumite boli. Antigenul *B 12* este rar printre bolnavii cu scleroză în plăci. N-ar fi exclus ca numărul acestor asociații să fie foarte mare.

Imunologia a dat o nouă speranță medicinii. Dacă timpul va confirma faptele prezentate, atunci se va avea în

curînd o listă a predispozițiilor genetice, o bază rațională pentru o profilaxie eficientă a unor boli. Poate, în curînd, examenul lichidului amniotic va include și determinarea sistemului *HL-A,* precum și a altor sisteme care intervin în procesele imunitare. Poate ne vom limita doar să determinăm aceleași caractere la nou-născuți. Oricum se va ști că unii copii sînt predispuși la o tulburare sau alta și ca atare îi vom putea feri de factori nocivi care declanșează boala.

Se știe, de mult, că frecvența unor boli ereditare variază de la o populație la alta. Explicația era însă neclară. Nu avem nici acum o lămurire de ansamblu. Se conturează însă posibilitatea de a ieși din zona incertitudinilor, datorită, din nou, imunologiei. Spondilita anchilozantă este frecventă în emisfera nordică și relativ rară în cea sudică. Distribuția se suprapune peste cea a antigenului *B 27,* obișnuit în Europa și America de Nord și rar printre negri.

Nu avem însă suficient de multe studii pentru a caracteriza toate populațiile lumii și nici pentru a înțelege dinamica răspîndirii antigenilor.

ACCIDENTELE ÎNCEPUTULUI

După descoperirea circulației sanguine, la începutul secolului al XVII-lea (W. Harvey), nimic nu părea mai firesc decît ideea de a vindeca bolnavii sau de a întineri bătrînii cu ajutorul transfuziei. Materialul folosit ar înspăimînta astăzi pe oricine — se utiliza sînge de animale tinere, frecvent de miel. În 1667, doctorul Denys descria cu lux de amănunte moartea unui bolnav căruia i se injectase sînge de miel. Deși aproape toate experiențele se terminau tragic, ele n-au fost părăsite nici în secolul trecut. În 1875, încă se mai injecta sînge de animal bolnavilor.

Transplantele au rămas una dintre marile preocupări și marile promisiuni ale medicinii.

Succesul grefelor este condiționat de elucidarea mecanismelor imunitare. Această concluzie este atît de evidentă, încît chirurgii au renunțat să mai facă transplante înainte de a ști care sînt posibilitățile reale ale imunologiei. Din cele spuse mai înainte a reieșit, suficient de clar, că organismul nu acceptă nici un element străin. Singura

soluţie ar fi să se blocheze toate posibilităţile ţesutului străin de a declanşa un răspuns imun, fără a altera însă potenţialul organismului gazdă. Nu se ştie cînd se va realiza această premisă, ştim însă că va reclama un imens efort de imaginaţie, din partea oamenilor de ştiinţă. Rezultatele obţinute pînă acum au permis, compensator, să se elucideze o parte dintre factorii care controlează răspunsul imun. Este posibil astfel să se înţeleagă mai clar existenţa antigenilor de histocompatibilitate — numele este sugestiv — adică factorii care decid destinul grefei. Structura lor moleculară este necunoscută. Este cert, însă, că fiecare individ posedă un ansamblu de antigeni unici, deşi fiecare dintre ei se găseşte la alţi indivizi, dar în alte combinaţii. Configuraţia antigenică este tot atît de individuală ca şi amprentele. De aici a pornit ideea de a elucida geneza antigenilor de histocompatibilitate. În acest fel se vor alege, pe criterii judicioase, şi donorul şi gazda. Nu putem spune că am lămurit toate necunoscutele, dar că sistemul principal de histocompatibilitate este constituit din mai multe gene care controlează formarea antigenilor, este clar.

TRANSPLANTELE

De la sfîrşitul lui 1967 pînă la sfîrşitul lui 1975 în lumea întreagă s-au efectuat 294 de transplante de cord. Numărul transplantelor de rinichi este considerabil mai mare — peste 20 000. Nimeni nu mai ştie cîte cornee au fost transplantate. Sub raport chirurgical, transplantul nu pune probleme de nedepăşit. Dificultăţile ţin în primul rînd de incompatibilitatea genetică dintre donor şi receptor. Aşa se explică eşecurile. Cu toate acestea, este sigur că, paralel cu ameliorarea tehnicilor imunologice, procentul de succese va creşte. Dar problemele nu se termină aici.

DILEMELE ALEGERII

Organele care urmează a fi transplantate pot proveni doar din trei surse : de la persoane vii, de la persoane decedate şi de la animale. Fiecare dintre cele trei surse prezintă avantaje şi dezavantaje majore. Cel mai bun donor este o persoană vie. Şi, apare prima întrebare : avem dreptul de

a priva un om, actualmente sănătos, de unul dintre organele lui esențiale pentru a salva, dacă nu cumva doar pentru a prelungi, viața unui bolnav ? Răspunsul este da, dacă donorul este o rudă apropiată. S-au citat însă împrejurări dramatice în care donorul și-a vîndut un rinichi.

La fel de complicată este obținerea de organe de la cadavre. În primul rînd, organele trebuie prelevate rapid după moarte, de exemplu, în cinci minute pentru rinichi. În acest timp, recipientul trebuie pregătit pentru primirea și păstrarea organului ce va fi transplantat. Situația este, de fapt, mai puțin dramatică în cazul rinichiului, deoarece el poate fi menținut în funcțiune cel puțin o zi după ablație. Nu se știe însă cum va fi posibilă păstrarea intactă a structurii unei glande endocrine ! Se pare, astfel, că va fi necesară o sincronizare a celor două evenimente : gazda trebuie pregătită pentru intervenție în momentul probabil al morții donorului. Nici un organ nu poate fi însă cedat decît cu aprobarea donorului sau, dacă nu mai este posibil, a rudelor apropiate.

MOARTEA... O NOUĂ DEFINIȚIE

Ar putea să pară surprinzător că încercăm să dăm o definiție morții. O facem însă exclusiv de pe pozițiile medicinii, acest subiect putînd fi tratat și din alte puncte de vedere, de specialiști ai altor domenii.

Înainte de apariția transplantelor se credea că viața este despărțită de moarte de o singură clipă. Timpul a demonstrat, cu o dureroasă claritate, că între cele două stări există deseori o perioadă de tranziție în care, așa cum s-a spus, „destinul ezită". Individul nu este nici viu, nici mort. Luptă pentru a trăi, sau pentru a muri ? ! Pentru imunologi definiția morții nu este o dezbatere academică. Un organ poate fi transplantat doar dacă a fost luat mai înainte de a suferi modificări ireversibile. Momentul morții trebuie precizat cu maximă exactitate și responsabilitate.

Un individ este în comă. Va fi salvat sau nu ? Inima continuă să bată, plămînii funcționează. Constituie aceste activități o dovadă a vieții ? Tulburătoare întrebare ! Și totuși, răspunsul este nu ! Numai creierul poate impune

soluția finală. Dacă 24—72 de ore, electroencefalograma nu mai reflectă nici o urmă de activitate a creierului, coma este ireversibilă. Individul este mort, deși inima și plămînii funcționează. S-ar părea că problema este clară.

Dar... din nou dar ! progresele medicinii transformă chiar și conceptul de ireversibil. Trebuie căutate criterii mult mai precise. Unul dintre ele a fost găsit. J. Laborit a observat că la animalele cu o anoxie (lipsă de oxigen) gravă apare în lichidul cefalo-rahidian o enzimă specifică, betagliceronidoza. Aceeași enzimă apare și la bolnavi în faza terminală și niciodată la sănătoși. Se pare astfel că primul pas obiectiv a fost făcut.

Rămîne de rezolvat cadrul juridic. Nu este vorba de a lua pur și simplu un organ de la un cadavru, ci de a păstra viața unui organ — una dintre cele mai importante condiții ale succesului — și deci de a menține circulația unui individ, clinic mort, pînă în momentul cînd s-a găsit un receptor. O asemenea intervenție nu se poate face decît cu acordul donorului, dat atunci cînd este lucid, sau în timpul comei de rudele lui cele mai apropiate. Altfel, chirurgii riscă să intre sub incidența justiției. Și așa s-a întîmplat. În anul 1969, cînd șeful unei clinici universitare din Bonn a făcut un transplant de ficat fără să ceară consimțămîntul soției și mamei donorului. Receptorul era un student cu cancer hepatic. Procesul s-a amînat și s-a închis fără condamnarea echipei de chirurgi, deoarece transplantul a fost făcut în condiții dramatice, în care nu existau alternative. În general, pentru a se evita orice fel de probleme, în țările în care transplantul a intrat în practica medicală, s-au stabilit cîteva repere precise :

— nici un transplant nu poate fi efectuat fără aprobarea donorului sau a rudelor lui apropiate ;

— moartea donorului nu trebuie stabilită niciodată numai de medicul care va face transplantul.

Dacă donorul a hotărît el însuși acest lucru, situația este clară. De multe ori însă soția sau mama sînt puse într-o situație dramatică. Au aflat că soțul sau fiul lor a murit și ele trebuie să decidă dacă inima sau rinichii lui pot fi transplantați. A murit oare ? Este prima întrebare ! Dacă moartea survine lent și discuțiile cu rudele sînt conduse cu abilitate de către un psiholog, arătîndu-se motivele

umanitare care generează o astfel de operație, procentul refuzurilor este aproape neglijabil.

*

Alături de grefele de inimă și de rinichi au intrat în practică și grefele de membre. Încă din 1954, A. G. Lapchinski a reușit să refacă piciorul secționat al unui ciine. De atunci, în multe centre mari chirurgicale au fost reconstituite membrele tăiate accidental ale unui impresionant număr de oameni. Deseori, membrele și-au recăpătat activitatea funcțională. Chirurgii din R. P. Chineză au realizat cu succes cîteva astfel de operații. În toate cazurile, membrul aparținea bolnavului. Succesul a fost determinat de tehnica operatorie. Progresele viitoare vor fi condiționate de realizările imunologiei. Transplantarea unui membru întreg pune evident alte probleme. Rezolvarea lor va permite accidentaților, bolnavilor cu arterită sau copiilor cu malformații ale extremităților să devină indivizi normali.

PRIMUL TIMUS

Fără timus sau cu un timus rudimentar nici un individ nu se poate apăra suficient de eficace de nenumărații săi adversari din mediul exterior. Dar s-ar putea oare transplanta un timus ? Și, odată cu el, nu s-ar corecta și deficiențele imunologice ? Mult timp s-a crezut că noul organ ar avea un efect devastator. Pînă la prima încercare, în 1973, cînd o echipă a Universității din Georgetown a transplantat un timus — inclus într-o cameră de difuziune — în peretele abdominal al unui copil. Peretele camerei proteja copilul de atacul celulelor timice ale donorului, dar permitea factorilor timici să pătrundă în circulație. Curînd după transplant, la șase ore, apăreau primele reacții imunologice. Copilul a murit opt zile mai tîrziu, în urma unei pneumonii. S-a stabilit însă că n-a existat nici o legătură între transplant și moarte.

Se pare, astfel, că transplantul de timus, o realizare de excepție a medicinii, va putea intra în curînd în arsenalul terapeutic. Așa cum spunea unul dintre autorii realizării : „reconstituirea imunității are implicații deosebit de mari".

Ea ar putea fi aplicată într-o gamă de probleme clinice, cum ar fi infecţiile şi anumite complicaţii ale malignităţii. Un nou drum plin de promisiuni...

GREFA DE FICAT

Din 1963, anul cînd a avut loc prima grefă de ficat, pînă acum s-au realizat aproximativ 200 de transplante, toate sortite deocamdată eşecurilor. Există mai multe explicaţii, aparţinînd în întregime medicinii. Perspectivele par mai puţin sumbre. Spre deosebire de alte transplanturi, ficatul este mai bine tolerat, este, cu alte cuvinte, mai rar eliminat. Aceasta este o premisă importantă pentru rezolvarea unor insuficienţe hepatice, hiperacute, aşa cum sînt unele hepatite virale. Ameliorarea tehnicilor operatorii va permite supravieţuirea multor bolnavi.

...ŞI DE GONADE

Ne vom opri asupra unui subiect deosebit de important prin numeroasele lui implicaţii sociale, economice şi psihologice — transplantul de gonadă. Ovarele şi testiculele au o viaţă relativ lungă : ovarele de la pubertate la menopauză, testiculele de la pubertate la andropauză, perioadă mult mai greu de definit decît menopauza. Încetarea activităţii gonadelor marchează sfîrşitul etapei reproductive, final care nu rămîne fără ecouri. De ce n-am prelungi această fază ? Ideea nu este nouă. După primele tentative ale englezului J. Hunter, un alt cercetător, Berthold, în 1849, demonstra că transplantele de testicul asigură dezvoltarea caracterelor sexuale secundare la păsările castrate.

Se constituia actul de naştere al transplanturilor de organe endocrine !

La începutul secolului nostru, transplanturile au devenit o preocupare majoră a biologiei. Chiar în 1900 au avut loc primele grefe de ovar. Rezultatele par să fi fost mult mai mult decît satisfăcătoare. Estrusul s-a normalizat, a reînceput ovulaţia şi o parte dintre ovule au fost fertilizate, dar, cu toate acestea, toţi embrionii au fost eliminaţi, (Krohn, 1965). Rezultatele par paradoxale. Există totuşi o explicaţie. Spre deosebire de alte grefe, ţesutul ovarian

este tratat cu mai puțină violență de către gazdă, probabil pentru că este mai puțin activ antigenic sau pentru alte rațiuni mai puțin clare. Nu la fel se întîmplă cu celelalte glande endocrine. Constatarea a venit însă tîrziu, în jurul anului 1960. Plin de entuziasm și cu multă ignoranță, imuchirurgul B. Voronoff a încercat să transplanteze testiculele de cimpanzeu la om. Experiențele lui au avut un ecou uriaș. Cum era de așteptat, toate s-au soldat cu eșecuri. Speranța, mai mult sau mai puțin deschis mărturisită, a rămas.

Transplantul de gonade va fi necesar și în cazurile în care gonadele sînt anormale, rudimentare, incapabile să asigure o producție hormonală adecvată.

În ultimii ani, experimental, S. H. Sturgis a încercat să corecteze sterilitatea unei femei, sterilitate consecutivă unei disgenezii ovariene, printr-un transplant gonadal. Rezultatele au fost dezamăgitoare și Sturgis nu și-a mai continuat cercetările. Nu există însă nici un argument care să ne facă să credem că transplantul de gonade nu va figura printre succesele medicinii. Dar și printre subiectele cele mai discutabile. Astfel, multe femei și bărbați sterili vor deveni fertili. Activitatea sexuală se va prelungi apoi considerabil. (Performanța ridică însă și întrebări.) În ipoteza în care gonadele transplantate vor fi funcționale și purtătorii vor fi fertili cui vor aparține copiii ? Ovarul sau testiculul transplantat au altă structură ereditară decît a gazdei. Sub raport genetic, gameții aparțin donorului.

S-au transplantat și alte glande : tiroida, paratiroida, suprarenala... Deocamdată nu s-a realizat nici un succes. Și poate, nici n-ar fi fost important, deoarece tulburările funcționale ale acestor glande pot fi tratate cu succes. Merită însă făcute toate eforturile posibile pentru a asigura realizarea transplantului hipofizei — a glandei „șef de orchestră" — uzină care secretă un număr important de hormoni.

MICROTRANSPLANTURILE

Sindromul Crigler-Najjar este o tulburare ereditară gravă, consecința deficienței unei enzime — urindin-difosfat-glucuronil-transferaza — enzimă care în mod normal reduce nivelul pigmenților biliari din sînge. Boala nu are încă nici un tratament.

În cursul anilor s-a izolat o linie de şobolani — linia Gunn — care face un sindrom similar celui de la om. Şi unii şi alţii au acelaşi defect enzimatic. Şobolanii au devenit un model remarcabil pentru studiul tulburării şi, mai ales, pentru testarea unor sugestii terapeutice. Ei au devenit obiectul uneia dintre cele mai spectaculoase experienţe din istoria geneticii medicale. Astfel, în urmă cu cîţiva ani, A. Mukherjes şi J. Krasner (1973) au transplantat cîteva fragmente de ficat în ficatul animalelor handicapate genetic. Fragmentele inserate constituiau doar 5% din greutatea ficatului. Ele au fost rapid „asimilate" şi au început să funcţioneze. Nivelul pigmenţilor biliari din sînge a scăzut de cinci ori, paralel cu creşterea activităţii enzimatice a glucuronil-transferazei. Mai mult, şi total neaşteptat, celulele transplantate într-un lob au indus activitatea enzimatică şi a celulelor din celălalt lob. Nu se ştie cum şi deocamdată nici nu are prea multă importanţă.

Nu se ştie dacă metoda se poate aplica şi la om. Poate că nu, deoarece există riscul real al reacţiilor imunologice. Ea face însă posibil tratamentul altor defecte metabolice detectabile la naştere, cum ar fi — din nou — fenilketonuria. Transplantul ar fi eficace dacă ar fi efectuat în primele zile de viaţă, atunci cînd riscul rejecţiei este minim.

La fel de interesantă va fi grefa de pancreas. Transplantul de pancreas fetal la şobolanul diabetic are efecte remarcabile. Se presupune că acelaşi procedeu va vindeca şi diabetul uman. Ar fi suficient să se grefeze 200 mg de ţesut.

Fără îndoială, în secolul următor se vor transplanta şi alte organe : plămîni, splină, stomac... şi, probabil, niciodată creierul.

ŞI TOTUŞI...

Probabil că transplanturile de creier nu vor avea loc niciodată. Nu din cauza dificultăţilor tehnice, imense fără îndoială, ci datorită consecinţelor pe care le vor avea. Să începem însă cu cîteva fapte.

După cinci ani de cercetări, în 1973, o echipă de chirurgi din Cleveland (S.U.A.) au reuşit să păstreze, şapte ore, în „viaţă", un creier de maimuţă. Creierul, scos din cutia craniană, era alimentat de un sistem de circulaţie

artificială. Creierul „trăia", encefalograma era aproape normală, iar schimburile gazoase active. Experiența, considerată pînă atunci o imposibilitate, constituia doar un punct de plecare. Foarte curînd după aceea s-a anunțat că o echipă din Wisconsin (S.U.A.) a reușit o performanță similară. Doar donorul era diferit. În experiențele lor, creierul aparținea unui cîine. De data aceasta însă chirurgii au anesteziat țesuturile gîtului.

Succesul tehnic a depășit însă frontierele medicinii experimentale. Mai clar spus experimentul devenea o problemă cu adînci rezonanțe etice. „Biologii — scria revista «New Scientist» — sînt obligați să pună la punct de urgență o reglementare a acestor experiențe". Avertismentul n-a avut nici un ecou și cercetările au continuat. Capetele de cîini secționate erau ținute în viață ore în șir. Erau sigur în viață, deoarece pupilele se contractau sub acțiunea unui fascicol luminos, iar electroencefalograma demonstra prezența unei activități electrice normale. După 12 ore capul murea.

Rezultatele s-au ameliorat apoi constant și foarte probabil menținerea îndelungată în viață a unui creier nu va pune cîndva probleme deosebite. Nu despre performanța tehnică este vorba însă, ci despre impactul lor moral.

Atîta vreme cît studiul experimental al creierului izolat urmărește doar elucidarea unor necunoscute biologice, tema este perfect justificată. Eforturile prezente vor aduce beneficii imense medicinii.

Va fi folosită această posibilitate și la om ? Întrebarea nu este nouă. Încă de acum un deceniu, R. A. White, unul din pionierii acestei metode, a fost întrebat dacă va fi posibilă păstrarea în viață a unui creier uman. Este vorba, de fapt, de conectarea unui creier la sistemul circulator al altui om. Răspunsul lui a fost clar : „Fără nici o îndoială acest lucru este posibil de pe acum, în laborator." Este chiar mai ușor decît la alte animale, deoarece medicina dispune de aparate complexe de respirație și circulație artificială.

S-ar putea să nu fie chiar atît de simplu, dar nu are nici o importanță aspectul tehnic, ci semnificația faptului. Mai întîi, va îndrăzni cineva să păstreze „în viață" doar creierul cuiva, legat de un corp străin ? Să admitem că se va face cîndva această tentativă. Cui îi va folosi ? Taylor, la care ne-am referit de mai multe ori, se întreba și el :

„Un individ se găseşte în faţa morţii ; nu vom avea oare obligaţia morală de a conserva cît mai mult timp posibil personalitatea individului ?“ Probabil că nu. Este greu de găsit un singur argument în favoarea unei asemenea soluţii. Se va găsi apoi o gazdă ? Care om de pe planeta noastră va accepta să trăiască cu două creiere ? Şi de ce ?

Să mergem mai departe.

Sîntem în anul 2078, avem posibilitatea de a transplanta un cap pe corpul unui alt om şi noul organism funcţionează normal. Vom beneficia de această posibilitate ? În mod curent, nu. Dar... un mare geniu, care şi-a păstrat toate calităţile psihice, va muri ! N-ar fi mai bine să-i transferăm capul pe corpul unui tînăr, mort într-un accident ?

Discutînd aceste implicaţii nu se depăşeşte domeniul posibilului. Să nu uităm că ingineria genetică, care pune sub raport tehnic probleme şi mai complicate, a devenit o realitate. De aceea, înainte de a continua cercetările, trebuie să ne întrebăm pînă unde vom merge. „La ce punct — se întreba cronicarul revistei «New Scientist» — vom fi obligaţi să strigăm : oprire !“

Nimeni n-a acordat deocamdată prea multă atenţie acestui apel la luciditate, deoarece subiectul este încă de domeniul literaturii ştiinţifico-fantastice. Mai curînd sau mai tîrziu însă, generaţiile viitoare vor analiza situaţia.

*

Succesul grefelor va fi condiţionat de progresele viitoare ale imunologiei. Ea va fi cea care va reuşit să modifice toleranţa limfocitelor şi, în acest caz, să evite eliminarea grefei. Nu va fi uşor, şi deocamdată ar fi hazardat să spunem dacă metodele cunoscute vor fi cele care vor asigura succesul final. În orice caz, dispunem deja de mai multe soluţii ; nici una nu este însă perfectă :

— iradierea ţesutului limfoid ;
— imunosupresori chimici ;
— ser antilimfocitar.

LIMFOCITE PENTRU MAI TÎRZIU

În 1963, hematologul R.J.V. Pulvertaft încerca, în laboratorul său din Ibadan (Nigeria), să facă o cultură dintr-un fragment de tumoră. Tumora — *limfoma Burkitt* —

este foarte frecventă în Africa şi deseori este întîlnită printre copii. Spre marea uimire a lui Pulvertaft, cultura avea un caracter neobişnuit, celulele creşteau libere în mediu. Mai mult, aveau o capacitate de înmulţire ieşită din comun. În foarte scurt timp, densitatea celulelor pe milimetru de cultură ajungea la 1—2 milioane. O adevărată uzină de celule limfoide ! De atunci, în numeroase colţuri ale lumii, se menţin în cultură linii de celule similare, fără ca vreuna să dea semne de îmbătrînire. Fără să vrea, Pulvertaft a deschis un drum extrem de fecund în genetică. Celulele limfoide joacă un rol central în apărarea imunologică a organismului. Ele sintetizează şi secretă o mare varietate de produşi imunologi. Există suficient de multe raţiuni pentru a crede că şi celulele din culturi de laborator se pot diferenţia în celule care formează anticorpi. Primele speranţe s-au şi ivit. Nu peste mult timp celulele cultivate vor putea fi transformate în celule active specific, aşa încît nimic nu va fi mai simplu decît să se trateze un bolnav care şi-a pierdut capacitatea de a se apăra în faţa unei infecţii. În acelaşi timp, va fi posibil să se creeze bănci în care să se conserve celulele unui individ tînăr, pentru zilele cînd propriul lui sistem imun va îmbătrîni. Dar, înainte de a transforma în realitate acest vis, imunologii vor avea multe probleme de rezolvat : modul cum va accepta recipientul noile celule, potenţialul lor malign...

LUNGUL DRUM AL FORĂRII ORGANELOR

Descoperirea acizilor nucleici, apoi a codului genetic, descifrarea complexului proces de sinteză a proteinelor, a generat speranţa că, în curînd, vom elucida şi embriogeneza, întregul proces de formare a individului sau, aşa cum s-a spus, „secretul vieţii". Mai era de rezolvat — se credea — o singură necunoscută : modul în care informaţia genetică din celulă este transformată în instrucţiuni pentru funcţia celulară, cu alte cuvinte să se explice modul în care celulele embrionului se specializează, se organizează din ce în ce mai complex, în muşchi, în organe, formează un braţ etc...

După mulţi ani de eforturi s-a văzut că nu biologia moleculară aducea mult aşteptata explicaţie.

Se spune că acum cîţiva ani, Francis Crick, unul dintre descoperitorii structurii *ADN*-ului, privea colecţia de fluturi a vărului său. Uimit de diversitatea formelor şi de splendoarea culorilor, Crick s-a întrebat cum s-a putut ca un număr atît de mic de gene să determine o asemenea varietate. El a exclus ideea că fiecare variantă sau fiecare nuanţă este controlată de o singură genă sau, eventual, de o combinaţie de gene. Mult mai probabil, informaţia genetică inclusă în ou exprimă doar reguli pentru edificarea unui organism adult şi nu — aşa cum remarca R. Lewin — o descriere a animalului. Dacă presupunerea este corectă, genetica trebuie să se îndrepte pe alte căi, la capătul cărora se găsesc regulile simple ale dezvoltării (dealtminteri acest capitol se şi numeşte biologia dezvoltării).

Se pare că diferenţierea unei celule este condiţionată genetic. Ea „ştie", datorită activării unor structuri genetice specifice, că devine muşchi, dar poziţia pe care o va ocupa în sistemul muscular este controlată de un mecanism general. Ar putea să existe semnale de poziţie care anunţă un grup de celule ce unitate de dezvoltare să formeze. Un semnal specific controlează celule care formează extremitatea superioară a braţului, altul jumătatea lui inferioară.

Ideea este foarte veche. Ea aparţine sfîrşitului secolului trecut. A fost redescoperită însă ca singura explicaţie posibilă a unor fenomene experimentale.

Cu totul neobişnuită a fost experienţa cercetătorilor americani Lewis Wolgert şi Cheryl Tickle. Ei au vrut să vadă ce se întîmplă dacă transferă celule de la o specie la alta. Au ales şoarecele şi găina, două specii extrem de îndepărtate filogenetic. Materialul de transfer — mugurele care urma să formeze unul dintre membre la şoareci şi cel din care avea să rezulte aripa. În momentul intervenţiei, aceşti muguri „ştiau" ce au de făcut. Mugurele embrionului de pasăre trebuia să formeze trei degete (aripile lui sînt bazate pe formaţiuni analoage celor de la şoarece) numite 2, 3 şi 4. Mesajul necesar diferenţierii este transmis de un mic grup de celule, cunoscute sub numele de „zona de activitate polarizatoare" *(ZAP)*, situată în imediata vecinătate a mugurelui. Ea „ordonă" celulelor celor mai apropiate — este vorba de celulele din mugurele formator — să devină degetul 4, iar celulelor

cele mai îndepărtate, degetul 2. L. Wolgert a reuşit să identifice foarte uşor *ZAP*-ul ca zonă de informaţie poziţională, grefînd o altă zonă *ZAP* pe partea opusă mugurelui. Avînd două zone *ZAP*, mugurele va dezvolta o formaţie în oglinda *432234* sau *43234*. Apoi, Wolgert a repetat experimentul, cu singura deosebire că *ZAP*-ul provenea de la şoarece. Rezultatul a fost acelaşi sau aproape acelaşi. Zona *ZAP* de la şoarece transmite un mesaj identic, dar mai slab, aşa încît apar doar *5(32234)* sau *4(2234)* degete. Se pare, astfel, că zona de activitate polarizatoare este structural similară la cele două animale. Nu cumva semnalul de poziţie este comun unei părţi (nimeni nu ştie cît de mare) din lumea animală ? Răspunsul îl vom avea cînd vom înţelege natura lui. El nu poate fi decît un mesager biochimic.

Nu cumva cîteva specii au reuşit, printr-un mecanism oarecare, să-l păstreze şi dincolo de stadiul de embrion ? În acest fel ne-am explica capacitatea unor amfibieni de a-şi înlocui coada sau un membru. Dar de ce şi-au pierdut-o celelalte specii ? Era oare mai avantajos aşa — vorbind de pe poziţiile selecţiei naturale ? Nu ştie nimeni. Nu cumva însă printr-un transfer de mesageri chimici vom putea să regenerăm organele ? Sau poate există şi alte soluţii ?

R. Becker (1971) a descris o experienţă în care a reuşit să inducă regenerarea parţială a membrelor. Animalul ales, şobolanul. El a pornit de la observaţia că, în ţesuturile lezate, apare un curent electric de leziune. Interesant, curentul nu apare decît în ţesuturile care se regenerează. Nimic mai simplu atunci decît să se simuleze acest curent la animalele ale căror membre au fost amputate. Curentul era foarte slab, 5—15 nanoamperi. După cîtva timp au apărut semne certe de regenerare.

Aşa cum era de presupus, comunicarea lui R. Becker a fost primită cu scepticism. Foarte probabil că metoda nu este deosebit de eficace. Într-un anumit sens este important doar să se demonstreze că regenerarea este posibilă. Realizarea ei va fi apoi doar o problemă de timp. Pentru întreaga medicină va fi un moment de răscruce. Ea va rezolva nenumărate malformaţii congenitale ale membrelor, de la banala absenţă a unor degete la absenţa totală a membrelor superioare sau inferioare. Apoi va reface membrele pierdute accidental şi, de ce nu, le va

înlocui pe cele atinse de tulburări majore. Oare spitalele de chirurgie din secolele următoare vor fi dublate de secții de regenerare ? Și, dacă tot am intrat în domeniul aparent al literaturii științifice de anticipație, de ce să nu presupunem că vom regenera și organele uzate ?

OMUL MODIFICAT

Cu 600 de ani î.e.n. au apărut primele picioare de lemn. Mult mai tîrziu, în secolul al XVI-lea, s-au creat și mîinile de metal. Apoi, pînă acum cîteva decenii, progresul a fost lent.

De atunci a început o eră nouă în biologie. În locul pieselor de schimb utilizabile temporar și-au făcut loc înlocuitori definitivi, fixați chiar în interiorul corpului. Sînt binecunoscute articulațiile din oțel și plastic, tuburile sintetice care înlocuiesc vasele sanguine.

Pe măsură ce se vor înțelege mai bine structura unui organ, relațiile sale cu organismul în întregime, mecanismele de control ale activității sale, va apare posibilitatea producerii de organe artificiale capabile să preia funcțiile organelor malformate, lezate sau distruse accidental. Cu siguranță, în prima etapă, organele artificiale vor fi rudimentare, greoaie și puțin eficiente. Cu timpul ele vor prelua toate sarcinile organelor naturale. Aceasta nu exclude eliminarea tuturor problemelor. Ca orice mașină, un organ natural trebuie întreținut, reparat și poate chiar înlocuit după un timp oarecare.

Dincolo de dezavantaje, ele răspund unor necesități imediate. Trebuie să fie imens numărul celor care ar avea nevoie de o inimă nouă și al celor care ar trebui să-și înlocuiască pancreasul. La ambele se lucrează intens și, dacă optimismul nostru nu este prea mare, ele vor intra în medicină în jurul anului 2000. Este greu de spus însă dacă industria și chirurgia vor reuși să rezolve toate solicitările. Numai de diabet suferă cel puțin 50 de milioane de oameni.

S-a presupus, totuși, că organele mecanice ar putea fi utilizate și pentru atingerea altor țeluri. O inimă artificială, de pildă, ar avea un randament mai bun decît una naturală și ar fi indicată în circumstanțe excepționale. G. R. Taylor se gîndea la astronauții obligați să lucreze

în afara cabinei. La fel de utili ar fi plămînii capabili să funcţioneze sub apă. Cu ajutorul lor s-ar putea explora mai uşor adîncurile şi ar fi un mijloc de salvare pentru echipajele submarinelor aflate în pericol.

În etapa următoare, pe la începutul secolului următor, se vor crea oare organe artificiale superioare celor pe care le-a „imaginat" evoluţia ? Nu vom merge pînă acolo — cum o face Taylor —, încît să ne închipuim o lume care îşi va schimba mîinile în funcţie de necesităţi — palmată pentru înot, ignifugă dacă vor să aranjeze cărbunii în cămin... — dar ne închipuim descoperirea unor amplificatori musculari, cu ajutorul cărora vom transporta greutăţi de tone. Între om şi maşină se vor stabili noi relaţii, atît de strînse, încît vom avea de-a face cu adevăraţii oameni-maşină. Pentru ei s-a şi inventat un nume „cyborg" *(cybernetic organism)*. Omul va comanda maşini, iar acestea vor transmite omului informaţiile pe care le-a cules din mediu şi concluziile la care a ajuns, prin intermediul minicalculatorului. Numărul funcţiilor pe care le va îndeplini „cyborgul" este imens.

OASE ARTIFICIALE PE MĂSURĂ

Înlocuirea oaselor pune probleme dificile. Osul este una dintre cele mai ingenioase „invenţii" ale naturii. El combină două calităţi deosebite : rezistenţă remarcabilă cu greutate mică. Performanţa se datoreşte liniilor de rezistenţă osoasă şi structurii lui poroase. Dar tocmai această particularitate îl face greu de înlocuit. Este adevărat că, din cînd în cînd, se anunţă înlocuirea unui segment de os cu unul natural dar, în general, transplantul nu este încă durabil. Osul conţine mici cantităţi de proteine care declanşează un răspuns imun şi care duc la eliminarea lui. S-au încercat aliaje variate. Ele nu sînt o soluţie nici pentru rezolvarea provizorie a problemei : în timp, dau naştere frecvent la inflamaţii. De aceea s-a sugerat crearea unui material sintetic poros. Dar... dimensiunile porilor constituie un parametru critic. Dacă n-au valorile osului natural, atunci nu sînt invadate de ţesutul osos şi de alte ţesuturi ale gazdei.

În faţa atîtor greutăţi, R. A. White, de la Universitatea din Pennsylvania, s-a gîndit să utilizeze un material natural, uşor de găsit şi de modelat. Sursa — coralul sau,

mai exact, porii. Ei îndeplinesc toate condițiile — pori de dimensiuni convenabile, cresc în colonii mari și sînt ușor de tăiat. Din păcate, nu au rezistența osului. De aceea White propunea ca porii să constituie doar o matriță pe care să se facă copii din ceramică sau metal. Ideea lui a generat o remarcabilă serie de cercetări. Soluția pare foarte simplă. Așa cum relatează Della Roy (1976), s-au impregnat spațiile goale ale scheletului echinodermelor cu diverse substanțe — silicat de sodiu, metil-metacrilat — după care a fost dizolvat scheletul de carbonat de calciu. A rămas astfel o copie negativă, după care s-a făcut o copie pozitivă.

Experiențele făcute pe animale au dat rezultate deosebit de bune. După 8 săptămîni, de-a lungul implantului își făcuse apariția osul mineralizat. După un an de la intervenția chirurgicală, coralul implantat se resorbise și fusese înlocuit cu os nou.

Se pare astfel că, în viitorul apropiat, problema transplantelor osoase va fi rezolvată.

PANCREASUL ARTIFICIAL

Cei mai optmiști dintre diabetologi cred că pînă la sfîrșitul secolului se va produce o adevărată revoluție în tratamentul diabetului zaharat prin implantarea primului pancreas artificial. De fapt va fi un mic aparat care va avea o dublă misiune : să urmărească permanent variațiile glucozei sanguine și să injecteze imediat doza de insulină necesară. Va fi una dintre puținele posibilități pe care le vom avea de a evita redutabilele complicații ale bolii — arteriopatii, leziuni retiniene ș.a. — toate consecința variațiilor glicemiei în cursul zilei, variații pe care tratamentul actual nu le corectează perfect.

Ideea nu este nouă. De cîțiva ani se lucrează la realizarea unui sistem miniaturizat, capabil să înregistreze continuu valorile glicemiei. În ultimul timp acest sistem a fost cuplat cu un sistem de injectare adecvată a insulinei. Sistemul de dozare al glucozei nu depășește mărimea unei monede mici. Cele două componente ale sistemului sînt unite printr-un miniordinator, cu un volum de cîțiva milimetri, care, în funcție de valorile glicemiei, transmite ordinul de eliberare al insulinei. Ansamblul este implantat sub piele.

Deşi sistemul este, cel puţin în linii mari, gata, mai rămîn cîteva probleme încă nerezolvate. Insulina va fi asigurată din exterior. Nu se ştie cum va fi soluţionată problema înmagazinării. Dacă în urma unui accident sau a unei erori a miniordinatorului, întreaga cantitate se varsă în sînge ? Pericolul ar fi enorm. Cu siguranţă că şi aici ştiinţa pînă la urmă îşi va spune cuvîntul, iar dificultăţile vor fi învinse.

Se lucrează de mult la realizarea unei inimi artificiale. Greutatea nu rezidă în a imagina o pompă — ce este, de fapt inima ? — ci de a-i procura energia necesară. Încă nu se ştie cum va arăta motorul capabil să funcţioneze mult timp şi cum va reacţiona organismul.

Dacă totuşi inima mecanică nu este irealizabilă, nu vedem cum va fi creat un ficat sau un pancreas mecanic. Ele sînt organe atît de complicate şi în parte încă pline de necunoscute, încît nimeni nu se gîndeşte serios, acum, la posibilitatea înlocuirii lor cu „proteze".

CAPITOLUL 2

INGINERIA GENETICĂ

PREISTORIA...

Acum mai mult de trei decenii, J. Rostand (1930), marele visător al geneticii, își închipuia ziua în care genetica va controla universul ereditar. El era convins că, în viitorul previzibil, „știința va continua opera naturii de acolo de unde a lăsat-o" și, ca atare, că omul se va modifica pe sine. Nu știa însă cum. Firește, el avansa cîteva viziuni, „așa cum se prezintă unui biolog din anul 1940" [1], dar ele au o valoare istorică. Ameliorarea speciei umane ar putea fi obținută, de pildă, printr-o multiplicare a numărului de cromozomi. El extrapola entuziast și naiv rezultatele geneticii vegetale. În prima jumătate a secolului nostru geneticienii obținuseră cu această metodă plante remarcabile. Cum ar arăta oamenii cu 96 de cromozomi [2], dacă ar fi posibil bineînțeles ? Și ce vor fi ? Uriași, supraoameni ? Vor avea un creier mai greu și în acest creier s-ar manifesta o gîndire mai subtilă ? [3]

De mult nimeni n-a mai reluat aceste ipoteze, deoarece este clar că dublarea numărului de cromozomi este incompatibilă cu supraviețuirea. Dealtminteri, tot Rostand, împreună cu L. Cuénot (1975) se gîndeau la posibilitatea de a obține gene. „Nimic nu ne împiedică să gîndim că se va găsi într-o zi mijlocul de a cultiva genele întocmai cum se cultivă celulele ; dacă am putea realiza în fiecare moment un mediu identic cu cel pe care acțiunea părților înconjurătoare îl creează în mod continuu

[1] Rostand, J., *L'Homme*, NRF, Idées, Paris, 1940, p. 161.

[2] În 1940 se credea că omul are 48 de cromozomi.

[3] Rostand J., *op. cit.*, p. 160.

unui organism elementar dat, acesta ar trăi în libertate exact ca în societate." [1]

Controlul microcosmosului ereditar a rămas o preocupare constantă a geneticii. Interesul era generat de progresele geneticii şi îndeosebi de marile achiziţii ale civilizaţiei. Se contura din ce în ce mai clar ideea că alterarea mediului ambiant poate deteriora universul genetic uman. Teama nu era gratuită. După ce Müller descoperise efectul mutagen al razelor röentgen, numeroase cercetări au demonstrat că orice iradiere antrenează apariţia unui număr mai mare sau mai mic de mutaţii genice şi, aşa cum s-a văzut mai tîrziu, şi cromozomiale. Or, radiaţiile ionizante fac parte integrantă din tehnologia contemporană. Mai mult, ele sînt din ce în ce mai mult utilizate.

La sfîrşitul deceniului trecut, puţini mai puneau la îndoială posibilităţile geneticii. Era un acord aproape general că, pînă la sfîrşitul secolului, se va interveni în universul genetic. J. Monod (1970) şi alţii, susţineau însă că universul ereditar va rămîne întotdeauna inaccesibil intervenţiei noastre. Şi Monod s-a înşelat !

La sfîrşitul deceniului trecut se discutau consecinţele tehnice, sociale, morale, economice ale geneticii. Totul părea ireal, şi totul era provocator. J. B. S. Haldane, celebru genetician englez, sub impresia zborurilor cosmice, se întreba, în cadrul unei conferinţe, dacă nu ar fi mai bine să creăm oameni cu gene de maimuţă [2]. N-am avea decît de cîştigat, deoarece gibonul este mai bine adaptat decît omul pentru a trăi într-un cîmp gravitaţional redus, aşa cum este într-o navă spaţială, pe un asteroid sau chiar pe Lună. Platirinele cu coada prehensilă sînt şi mai potrivite.

La aceeaşi conferinţă, J. Lederberg presupunea că „vom modifica omul, experimental, prin transformări fiziologice şi embriologice şi prin înlocuirea anumitor părţi din trupul său cu mecanisme" [3].

---

[1] Rostand, J., *Corespondenţa unui biolog*, Edit. ştiinţifică şi enciclopedică, Bucureşti, 1975, p. 166.

[2] Haldane, J.B.S., citat de Toffler, A., *Şocul viitorului*, Bucureşti, Edit. politică, 1973, p. 212.

[3] Lederberg, J., citat de Toffler A., *Şocul viitorului*, Bucureşti, Edit. politică, 1973, p. 213.

Problema frămînta întreaga lume biologică. Era sigur, atunci, doar că manipularea genetică nu mai este o himeră. Deja experienţe considerate elementare acum, dar entuziasmante atunci, demonstrau că universul genetic poate fi transformat.

RENAŞTEREA. TRANSFORMAREA BACTERIANĂ

Acum o jumătate de secol, F. J. Griffith scria prima pagină din marele capitol al ingineriei genetice. Totul a început de la un fapt banal, pe lîngă care au trecut nenumăraţi bacteriologi. Sigur, s-ar putea spune din nou că descoperirea lui Griffith a fost ajutată de întîmplare. S-ar putea să fie aşa, dar nu s-a spus oare de nenumărate ori că „întîmplarea ajută numai pe cei pregătiţi" ?

Istoria transformării a intrat de mult în istoria geneticii. Iat-o.

Mai înainte însă, cîteva date preliminare.

Există mai multe tipuri de pneumococ. Unele sînt virulente, altele nu. Primele se deosebesc de ultimele prin prezenţa unei capsule, formată din polizaharide. Ea conferă virulenţa specifică. În culturi, pneumococii virulenţi formează colonii netede sau „smooth" *(S)*, în timp ce pneumococii nepatogeni formează colonii rugoase sau „rough" *(R)*. Aceste fapte erau binecunoscute. Se ştia, de asemenea, că unele varietăţi *R* sînt instabile, adică se pot transforma în tipuri *S*, iar altele constant stabile. F. J. Griffith, ca nenumăraţi alţi bacteriologi, studia tipurile de pneumococi în sputa bolnavilor cu pneumonie. Se urmărea prepararea unui vaccin antipneumococic. Şi el, ca şi alţi bacteriologi, a observat coexistenţa mai multor tipuri de pneumococi. Griffith a mers însă mai departe. A vrut să înţeleagă fenomenul. Era convins că există o singură explicaţie : *transformarea*. (Prin transformare, în sens larg, se înţelege transferul de material genetic de la o celulă la alta ; în cazul de faţă de la o bacterie la alta. De aceea, fenomenul a primit numele, mai corect, de transformare bacteriană.) Spre deosebire de alte căi de modificare a universului genetic, transformarea nu reclamă nici un intermediar.

Pentru a-şi valida punctul de vedere a făcut primele experienţe. A injectat unui şoarece o suspensie de pneumococi *S*, ucişi prin căldură, şi bacterii *R*, vii. Teoretic, nu trebuia să se întîmple nimic, deoarece ambele tipuri de pneumococi erau inofensive ; o demonstrau cercetările de control. Şoarecii injectaţi, fie cu o suspensie de pneumococi *S*, ucişi pe aceeaşi cale, sau cu pneumococi *R*, trăiau !

Şi totuşi, nu a fost aşa. Cîţiva dintre şoareci au făcut o pneumonie gravă şi au murit. Griffith a demonstrat că în culturile *S* ucise, există un „factor" transformator care modifică bacteriile *R*, mai bine spus care transformă bacteriile avirulente în bacterii virulente.

El a crezut, iniţial, că transformarea se datoreşte acţiunii polizaharidelor. Dar a înţeles curînd că nu putea fi aşa, deoarece chiar bacteriile *S*, fără capsulă, erau capabile să inducă transformarea (fig. 16). Principiul transformator fusese descoperit. Griffith nu bănuia că rezolvase o singură necunoscută şi că în faţa geneticii începe un nou şir de întrebări. Prima şi cea mai urgentă era natura principiului.

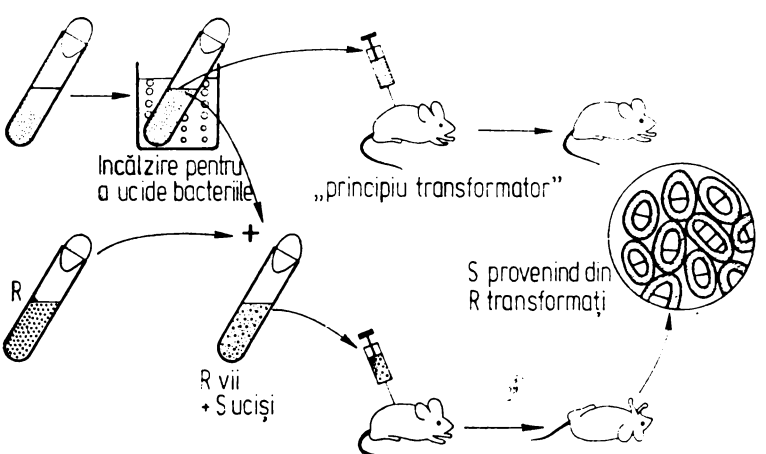


Fig. 16. Punerea în evidenţă a factorului transformant (experienţa lui Griffith) (după Petit-Prévost 1970).

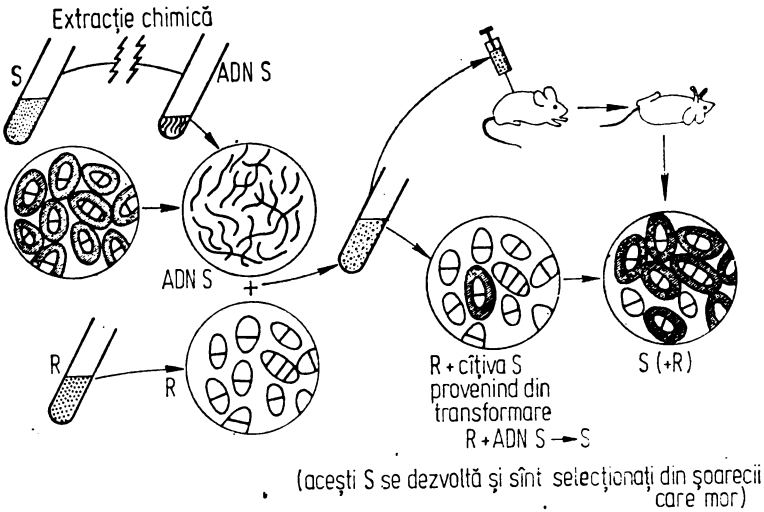


Fig. 17. Evidențierea rolului ADN-ului ca principiu transformant — experiența lui O. T. Avery. Se extrage *ADN*-ul din bacterii S. Se pune acest *ADN* în contact cu bacterii R „in vitro" și apoi se injectează aceste bacterii într-un șoarece. Șoarecele moare de pneumonie și în corpul lui se regăsesc bacteriile S. *ADN*-ul extras din *S* este deci capabil să transforme bacteriile *R* în bacterii *S*. (după Petit-Prévost 1970).

Răspunsul l-a adus în 1944 O. T. Avery, C. H. McLeod și M. McCarty [1]. Într-o lucrare devenită celebră, considerată deseori „piatră unghiulară a geneticii bacteriologice" [2], ei au demonstrat, dincolo de orice îndoială, că substanța care induce transformarea tipurilor de pneumococi este acidul dezoxiribonucleic *(ADN)*. Acum, cînd știm aproape totul despre *ADN*, înțelegem greu senzația pe care a generat-o descoperirea lui Avery (fig. 17). Era însă un început. Nimeni nu înțelegea ce reprezintă de fapt *ADN*-ul ; cromozomul bacterian, o genă sau eventual

[1] **Avery, O.T., McLeod, C.M., McCarty, M., *Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types*, J. Exper. Med., 1944, 79, 137.**

[2] **Grouchy J., de, *L'hérédité moléculaire*, Ed. Instituto Mendel, Roma, 1958.**

mai multe gene ; dacă nu cumva tot nucleul. Din nou întrebări... din nou incertitudini. Explicaţia nu întîrzie însă. Într-o mare măsură ea se datoreşte antibioticelor.

În anii care au urmat introducerii lor în practica medicală, la orizont se contura o primejdie nebănuită, bacteriile deveneau spontan rezistente la acţiunea antibioticelor. În treacăt fie spus, observaţia a stat la baza unei discuţii între „neodarvinişti" şi „mendelişti". Primii susţineau că rezistenţa reflectă capacitatea organismelor de a se adapta la mediu. Ipoteza părea plauzibilă, dar neodarviniştii se înşelau. Hotchkiss a reuşit să demonstreze, fără multe dificultăţi, că la fiecare una sau zece milioane de diviziuni apare un mutant, din care se poate prepara o cultură de bacterii rezistente. Dacă din această cultură se extrage *ADN*-ul şi el este adăugat unei culturi de bacterii sensibile, apar celule rezistente. Proporţia este mică, dar oricum de 10 000 de ori mai mare decît rata mutaţiilor spontane. Ea poate ajunge, în funcţie de cantitatea de *ADN*, pînă la 1%.

În epoca aceea de entuziasm s-a reuşit transformarea mai multor specii de bacterii. Au existat şi eşecuri. Ele aveau o importanţă minoră. Mult prea multe fapte indicau că *ADN*-ul este substanţa care condiţionează apariţia caracterelor.

TRANSDUCŢIA PRIN BACTERIOFAG

Transformarea este doar una dintre căile prin care putem transfera o informaţie genetică de la o celulă la alta. Ea este un fenomen experimental observabil însă în condiţii obişnuite. La fel de importantă este *transducţia*. Spre deosebire de transformare, aici transferul este realizat de un intermediar — un vector — care este bacteriofagul.

Bacteriofagul sau „fagul" este un virus bacterian. Structura este relativ simplă : un cap alcătuit dintr-o capsulă protidică, formată prin repetiţia unei proteine unice, un nucleu ce conţine *ADN* sau *ARN* (ultimul tip este întîlnit îndeosebi printre virusurile vegetale) şi o coadă a cărei porţiune finală asigură fixarea pe suprafaţa bacteriei sau a organismului ţintă. Fagul are puţine gene.

Fagul este incapabil să supravieţuiască în afara unei celule. Raţiunea lui de a fi este „atacul" : se fixează de peretele bacteriei, îl perforează şi injectează în interior acidul nucleic. Capsula rămîne afară. Rolul ei s-a terminat. Ea constituie — aşa cum spunea cu mulţi ani în urmă J. de Grouchy — „fantoma fagului". Odată pătruns în celulă sau se reproduce independent de gazdă (gazda este doar un mediu optim de dezvoltare) şi, în cele din urmă, provoacă spargerea sau liza celulei — liberînd în mediul de cultură o populaţie de fagi, cîteva sute, gata de un nou atac — sau alege o cale mai puţin violentă. În ultima ipoteză el se înmulţeşte simultan cu celula care i-a „oferit" ospitalitatea şi la un moment dat, eventual, provoacă şi el distrugerea gazdei. Se deosebesc, astfel, două tipuri de fagi : virulenţi şi temperaţi. Primii n-au de făcut nici o alegere, ei invadează, se multiplică şi distrug. Ultimii „optează" — uneori distrug, alteori nu (acest fenomen — reproducerea simultană a fagului şi a bacteriei — a fost numit *lizogenie).*

Lizogenia a fost unul dintre cele mai interesante domenii ale geneticii moleculare. Ea a deschis poteci de lumină în cîmpul atît de întunecat al manipulării genetice.

Să ne întoarcem la fapte. Virusul temperat a pătruns în celulă şi, spontan, nu mai poate fi observat. N-a dispărut însă. El a devenit *profag* — definit foarte sugestiv, cîndva, ca starea nepatogenă a bacteriofagului — şi s-a ataşat de cromozomul celulei gazdă. În acest fel ne explicăm de ce reproducerea lui este sincronă cu cea a bacteriei. Oricum, profagul este capabil să asigure sinteza eventuală a unor noi fagi. După cîteva sute de diviziuni devine însă un fag virulent şi fagii virulenţi distrug celula care i-a adăpostit. Şi ne întrebăm acum, de ce se transformă un profag într-un fag ? Răspunsul este mai puţin important. Ceea ce este însă extrem de important este că, în momentul în care se formează o nouă particulă virală, ea poate conţine şi un extrem de mic fragment din cromozomul celulei gazdă. După distrugerea bacteriei, fagii infectează alte celule. Ei duc însă şi „ceva" din universul celulei anterioare. Apar astfel bacterii modificate.

Vom ilustra această posibilitate cu un singur exemplu. Nimic mai simplu decît să se infecteze o colonie de *Escherichia coli* cu un bacteriofag. *Escherichia coli* se dezvoltă foarte bine într-un mediu cu lactoză, deoarece

are genele necesare metabolizării ei. Dacă însă fagii sînt puşi apoi în contact cu bacterii care nu trăiesc în mediu cu lactoză, o mică parte dintre ele se transformă. Explicaţia este simplă. Fagii au introdus gena necesară metabolizării lactozei. Acest fenomen este o transducţie. Cu alte cuvinte, transducţia defineşte procesele prin care un fragment din genomul nuclear al celulei gazdă, altul decît materialul genetic al bacteriofagului, este transmis prin intermediul unor particule fagice de la o celulă bacteriană la alta [1].

În 1971, o experienţă „zguduie" lumea geneticienilor. O experienţă care marca începutul unei remarcabile serii de performanţe. Atunci Carl Merril avea la îndemînă o mare varietate de fagi *R* — tipul de fagi care a permis descoperirea transducţiei la colibacil. Unii dintre aceşti fagi desprinseseră din cromozomul colibacilului operonul galactoză, adică complexul de gene care sintetizează enzimele necesare convertirii galactozei în glucoză. Dacă s-ar fi limitat la transducţia acestui operon de la o colonie la alta, n-ar fi adus nimic nou.

Merril s-a gîndit însă la o eroare înnăscută de metabolism caracterizată printr-o deficienţă a α -D-galactozo-1-fosfat-uridil-transferazei, enzimă care intervine în metabolismul galactozei. Boala se numeşte galactozemie şi nu este foarte rară. Este însă foarte gravă. Dacă nu se elimină galactoza din alimentaţie, copilul va rămîne un înapoiat mintal. Suprimarea galactozei are efecte dramatice. Tulburarea ar putea fi uşor corectată, dacă fagii ar transfera celulelor deficiente genele necesare. Firește, nu putea experimenta pe bolnavi. O putea face însă în laborator, în culturi de celule. Şi a cultivat fibroblaste dintr-un fragment de piele donat de un copil bolnav. Apoi a infectat cultura cu fagul transportor al operonului galactoză. Dacă transducţia nu are bariere de specie, atunci operonul se va integra în genomul unei fracţiuni dintre celule şi va începe să funcţioneze. Implicit, deficienţa enzimatică va dispare. Speranţele lui Merril au devenit o evidentă realitate. Celulele au început să producă transfe-

[1] Hartman P.E., *Transduction : a comparative review*, în *The Clinical Basis of Heredity*, W. D. McElroy, B. Glass, Ed. J. Hopkins, Baltimore, 1957, p. 408.

raza. Era fără îndoială uluitor. Un defect genetic uman era compensat de o genă bacteriană transportată de un virus.

Dincolo de performanța tehnică, de implicațiile ei posibile în terapie, era o emoționantă dovadă a originii comune a tuturor ființelor.

Pe drumul deschis de Merril au pornit numeroase echipe de geneticieni. W. Munyon anunța că virusurile animale joacă, sau pot juca, rolul de cărăuș. El a folosit o linie de șoareci, care nu avea capacitatea de a sintetiza timidin-kinaza, o enzimă care intervine în metabolismul timidinei. Pentru a corecta defectul, a infectat cultura cu virusul herpetic. Acest virus sintetizează enzima și, ca atare, dacă gena este integrată într-un cromozom, compensează deficiența enzimatică. Dar n-o poate face, deoarece ucide celula infectată. Munyon a căutat o cale nouă. A iradiat, în prealabil, cu raze ultraviolete, virușii. Astfel virulența lor a diminuat. Acum, chiar infectate, o parte dintre culturi supraviețuiesc și un procent foarte mic dintre celule, 0,1%, sînt capabile să producă enzima.

Transformarea și transducția erau două dovezi convingătoare că ereditatea poate fi modificată. Toate experiențele se limitau la microorganisme.

O CALE ELEGANTĂ DE TRANSFER A INFORMAȚIEI GENETICE... HIBRIDAREA CELULARĂ

În 1954, Guido Pontecorvo emitea o ipoteză aproape de necrezut : fuzionarea celulară ar fi posibilă și în afara fecundației. Părerea lui a trecut neobservată cîțiva ani. Ea era în contradicție cu legile fundamentale ale biologiei. Cu toate acestea, presupunerea lui era corectă cel puțin din punct de vedere teoretic. În 1960, o echipă de la Sorbona, G. Barski, S. Sorieul și F. Cornefert, au cultivat în același tub de cultură două linii celulare de șoarece. După cîteva luni au apărut celule noi, rezultate din fuzionarea a două celule din linii diferite. Celulele sînt mai mari decît fiecare dintre celulele inițiale și cuprind un număr dublu de cromozoni. Fuzionarea apare totuși relativ rar. H. Harris a descoperit un mijloc simplu de a mări rata de fuziune. El adăuga în cultură un virus, virusul Sendai, parțial inactivat cu raze ultraviolete. *Hibridarea celulară* a

generat un val de cercetări. În cercetările de laborator, experimental, au fost fuzionate celule de om-om, şoarece-şoarece, om-şoarece, om-şobolan... La început celulele au doi nuclei. Ulterior, ei fuzionează. Imediat însă survine un fenomen ciudat, celula hibridă începe să expulzeze cromozomi. Eliminarea are un caracter preferenţial. Sînt expulzaţi exclusiv cromozomii uneia dintre liniile parentale. În hibrizii om-şoarece sînt eliminaţi treptat cromozomii umani, iar în hibrizii om-şobolan sînt expulzaţi cromozomii de şobolan.

Hibridarea a permis elucidarea unor probleme de mare actualitate în genetică, cu aplicaţii valoroase pentru economia agricolă. Noi ne vom limita însă în continuare la posibilitatea de a utiliza ca un mijloc de a înţelege mai bine marile probleme ale biologiei umane.

B. Migeon şi M. Weiss s-au întrebat dacă nu cumva, în circumstanţe excepţionale, celulele hibride nu mai elimină întîmplător cromozomi. Pentru a răspunde la această întrebare au hibridat celule de şoarece, deficiente în timidin-kinază, cu celule normale de om. Hibrizii au început, conform aşteptărilor, să elimine cromozomii umani. Dar pe unul singur l-au păstrat, pe unul dintre cromozomii 17. S-a conchis că hibridul a reţinut doar cromozomul indispensabil, pe cel care se găseşte gena care asigură sinteza timidin-kinazei.

MARELE JOC A ÎNCEPUT

Toate drumurile pe care a mers pînă acum cîţiva ani genetica au dus spre acelaşi ţel — demonstrarea naturii *ADN*-ului. Transformarea, transducţia, hibridarea celulară aveau, în ciuda spectaculoaselor rezultate, implicaţii practice limitate. Ele demonstrau că organismele pot fi modificate. Atît. Era enorm şi totuşi era puţin. Transformarea eredităţii organismelor cerea alte metode şi, implicit, alt potenţial tehnic, pe care genetica deceniului trecut nu-l avea.

Ingineria genetică, în accepţiunea strictă a termenului, a devenit de-abia acum posibilă. Ce înseamnă însă *inginerie genetică, inginerie genică* sau, aşa cum se spune deseori, *manipulare genetică* ? Răspunsul este simplu. *Ingineria genetică înseamnă introducerea de noi gene din*

aceeaşi specie sau din altă specie, într-un organism dat sau reorganizarea materialului genetic al unui organism oarecare.

Ingineria genetică înlocuieşte selecţia naturală şi artificială şi, în acelaşi timp, poate realiza ceea ce evoluţia n-a reuşit şi nu va reuşi niciodată — *himere interspecifice* — organisme rezultate din combinarea materialului genetic a două specii diferite.

Ingineria genetică s-a născut. „Progresele tehnice vor genera cea mai excitantă perioadă a biologiei şi ea va dura cel puţin zece ani... sau mai mult", spunea un cunoscut specialist, Sydney Brenner.

Ingineria genetică, probabil cea mai fecundă dintre achiziţiile biologiei acestui sfîrşit de veac, n-ar fi fost posibilă fără o serie de descoperiri făcute la sfîrşitul deceniului trecut şi la începutul deceniului nostru.

Iată, după N.S. Cohen (1975), aceste descoperiri :

— descoperirea unor metode de clivare şi de unire a moleculelor de *ADN*, derivate din surse diferite ;

— descoperirea unui vector capabil să se dividă el însuşi şi fragmentul de *ADN* pe care îl poartă ;

— posibilitatea de a introduce molecula de *ADN*-himeră într-o celulă ;

— posibilitatea de a selecţiona celulele care au integrat molecula himeră.

Clivajul *ADN*-ului este posibil cu ajutorul unor enzime a căror existenţă nici nu era bănuită pînă în 1972, şi anume, a enzimelor de restricţie. Aceste enzime au proprietatea de a apăra celula de orice *ADN* străin. Ele taie dublul filament de *ADN* într-un număr limitat de situri (puncte), recunoscînd tracturi specifice de *ADN*, în lungime de 4—8 nucleotide. Prin alegerea enzimelor de restricţie, siturile pot fi schimbate şi odată cu aceasta şi lungimea tractului de *ADN* secţionat. Posibilităţile sînt considerabile, deoarece se cunosc cel puţin 60 de enzime de restricţie. Ele pot secţiona filamentele de *ADN* în aceeaşi pereche de baze sau în zigzag (fig. 18).

Există două tipuri de vectori, de intermediari care asigură transportul *ADN*-ului străin în celulă : *plasmidele* şi *un derivat al bacteriofagului delta*. Plasmidele sînt formaţiuni circulare, constituite din *ADN*, care au capacitatea de a se replica, fără să se integreze, în cromozomul bac-

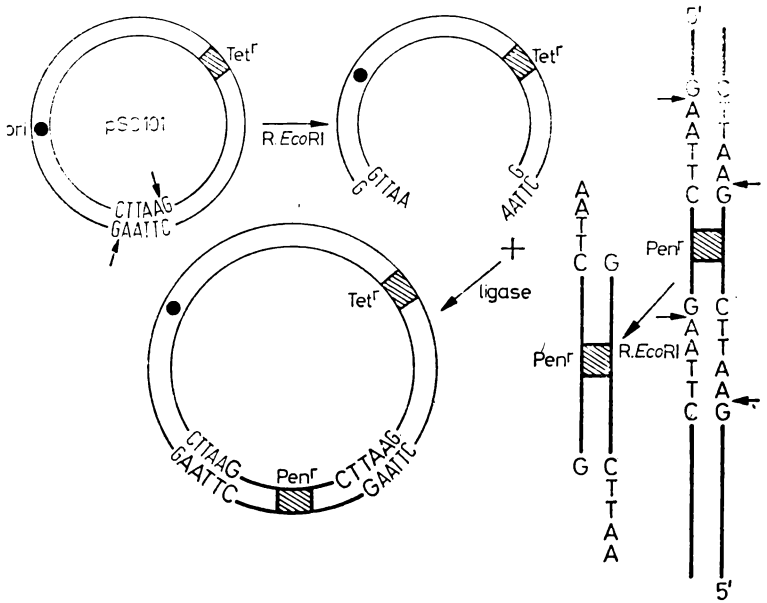


Fig. 18. Ruperea şi reunirea fragmentelor de *ADN*. În figură se vede ruperea unei plasmide (p. SC 10) cu o enzimă de restricţie. Săgeţile indică locul în care a avut loc ruptura. În acelaşi timp se obţine un fragment de ADN din altă sursă, folosind aceeaşi enzimă de restricţie. Cele două extremităţi ale plasmidei sînt unite cu ajutorul unei ligaze şi apoi este transferată într-un organism gazdă. Te^r şi Pe^r sînt genele care determină rezistenţa la tetraciclină şi penicilină (după Murray, 1976).

teriei. Ele conţin un număr limitat de gene, printre care şi pe cele care controlează rezistenţa la antibiotice.

Unirea capetelor de *ADN* poate fi realizată în anumite circumstanţe de enzime specifice — *DNA*-ligaze. Ligazele pot repara şi rupturile unui singur filament de *ADN*. Pentru ingineria genetică sudarea capetelor permite lipirea fragmentului de *ADN* străin într-un vector. Metoda cere însă ca cele două extremităţi să se „caute" şi să se „găsească". Unirea depinde exclusiv de întîmplare şi, de aceea nu poate fi utilizată pentru atingerea unor scopuri bine conturate. S-a găsit însă o soluţie remarcabilă : cu ajutorul unei noi enzime — polinucleotidil-terminal-trans-

feraza — se adaugă nucleotide la cele două extremităţi care urmează a fi unite : *poli dA* (polimer al adenozinei) şi *poli dT* (polimer al timidinei). Se ştie că în dubla elice de *ADN*, adenina se împerechează cu timina. Cele două extremităţi se pot uni uşor acum (intervine, bineînţeles, o DNA-ligază).

Această etapă poate fi sărită, dacă se utilizează o enzimă restrictivă specială, care are capacitatea de a lăsa extremităţi care se unesc spontan.

Din acest moment ingineria genetică devine o metodă de o extremă simplitate. Se secţionează fragmentul de *ADN* care urmează să fie transferat — el poate aparţine unui virus, unei bacterii sau unei celule animale sau vegetale — şi se „deschide" o plasmidă sau un virus. Fragmentul este inserat în ruptură şi capetele se sudează. Apoi plasmida este „mutată" într-o celulă, unde începe să se dividă.

Gazda este foarte binecunoscută genetic, deoarece numai în acest fel se descoperă „expresia"" noii gene. Mutarea implică o modificare a permeabilităţii membranei, permeabilitate uşor de realizat. Chiar aşa, numai un număr infim de bacterii — una la un milion — au captat plasmida-himeră. Odată inclusă în citoplasmă, plasmida devine un element constitutiv al celulei cu aceleaşi drepturi ca şi unităţile naturale. Celula se divide şi o dată cu ea şi plasmida. Dintr-o singură celulă se formează un clon — o populaţie care derivă dintr-o singură celulă şi ai cărei membri au aceeaşi structură genetică. Clonurile sînt apoi selecţionate.

SINTEZA PRIMEI GENE UMANE

În deceniul trecut sintetizarea unei gene părea o performanţă de neatins. Să nu ne facem iluzii, s-a spus de atîtea ori, obţinerea unei gene artificiale este o himeră. Chiar dacă o vom avea, va fi inutilă. Cum o vom include într-un sistem atît de complicat, înspăimîntător de complicat, cum este cromozomul ? De-abia se terminase deceniul atît de bogat în realizări şi G.H. Khorana, biochimist american de origine indiană, a anunţat sinteza primei gene, o simplă moleculă de *ADN*. Aici s-a oprit.

La sfîrşitul anului 1976, o echipă condusă de H. Köster, de la Institutul de chimie organică şi biochimie din Ham-

burg, a reuşit sinteza genei care controlează producţia angiotensinei II, hormon care intervine în reglarea tensiunii arteriale şi în contracţia musculaturii netede. Realizarea este într-adevăr excepţională. Pentru prima dată se poate urmări drumul de la *ADN* la proteină. Şi, totuşi, este vorba de o genă „incompletă". Köster a sintetizat doar gena structurală. Lipsesc încă genele de reglare. El speră însă că în curînd să umple şi această lacună, adăugînd secvenţele necesare fie prin transfer de la bacterii, fie prin sinteză.

Pentru realizarea secvenţei caracteristice de nucleotide s-a pornit de la hormon. Angiotensina II are doar 8 aminoacizi. Cunoscînd codul genetic, s-a descifrat succesiunea elementelor constitutive ale acidului dezoxiribunocleic. Situaţia reală a fost însă mult mai complicată. Numeroşi codoni codifică acelaşi aminoacid. De aceea, nimeni nu ştie care secvenţă de codoni codifică angiotensina II în speciile care produc acest hormon. De aceea, Köster spunea că „secvenţa obţinută conţine informaţia unui hormon care există şi în organismul uman... de aceea nici un putem defini secvenţa sintetizată drept secvenţă specific umană".

Nici nu are importanţă dacă secvenţa este comună sau nu, mai multor specii.

În acelaşi timp, Khorana reuşeşte să sintetizeze, după 10 ani de eforturi, gena care controlează sinteza tirozinei. Este o genă completă care include şi genele de reglare. Nici Köster, nici Khorana n-au încercat să transfere genele în microorganisme.

Performanţa a fost realizată aproape simultan de două echipe de geneticieni — una franceză şi una americană. Ele au sintetizat gena care controlează producţia somatostatinei şi au transferat-o în *E.coli*. Şi gena a funcţionat. Somatostatina este un polipeptid format din 14 aminoacizi, produs de hipotalamus, pancreas, stomac şi intestin. Se pare că ea reglează secreţia hormonului de creştere, a insulinei şi a glucagonului. Despre funcţiile hormonului se ştie puţin, deoarece este sintetizat în cantităţi infime în organism. Pentru a obţine cîteva miligrame este nevoie de cîteva milioane de hipofize animale. Necunoscutele vor dispare curînd, deoarece 20 kg de bacterii produc 5 mg de hormon, într-un timp relativ scurt.

Cam în acelaşi timp s-a anunţat şi transferul genei insulinei. Dar din motive necunoscute, gena nu a funcţio-

nat. În orice caz situaţia este mult mai complicată decît aceea a somatostatinei. Ultima este un polipeptid mic, în timp ce insulina are o structură complexă — este formată din două lanţuri polipeptidice, un lanţ A constituit din 21 de aminoacizi şi un lanţ B format din 30 de aminoacizi. Cele două lanţuri rezultă din scindarea unui precursor, proinsulina, format din 86 de aminoacizi, derviată la rîndul ei din preproinsulina. Între timp s-a anunţat că gena a fost transferată în bacterii şi că microorganismele produc insulină.

Este cert că în viitorul apropiat se vor sintetiza numeroase gene şi că ele vor fi inserate în bacterii.

Rezultatul va fi apariţia unei „industrii" cu un profil cu totul nou, capabilă să producă prin intermediul microorganismelor o parte dintre substanţele de care omenirea are atîta nevoie : hormoni — hormon de creştere, insulină —, antibiotice, enzime şi vaccinuri. Se speră, de pildă, că se vor crea bacterii capabile să sintetizeze proteine virale, baza unor vaccinuri.

Paralel, se explorează drumuri noi. Numeroase echipe de geneticieni şi amelioratori ai raselor de animale ori ai speciilor de plante, încearcă să creeze organisme noi, cu caractere încă necunoscute. La Stanford (S.U.A.), echipa lui S. Cohen a fabricat o plasmidă din molecule de *ADN* diferite. Tot el a introdus în *E. coli* genele unei plasmide de stafilococ şi noua bacterie are capacitatea de a rezista la antibiotice la care, mai înainte, era sensibilă.

Cercetările au continuat într-un ritm extrem de rapid. Aşa cum era de aşteptat, s-au transferat în bacterii şi gene animale. Riscurile erau necunoscute, dar oricum mai mici decît în experienţele cu material viral.

Pentru a evita orice pericol, Boyer şi colegii lui au selecţionat genele care condifică un precursor al ribozomilor. Alegerea prezenta un avantaj considerabil „ele erau bine studiate, purificate şi se găseau în cantităţi destul de mari. Apoi, dacă genele ar fi funcţionat, s-ar fi putut identifica cu uşurinţă produsul sintetizat. Donorul — un batracian care a intrat în istoria geneticii, *Xenopus laevis*. Pentru a descoperi clonele cu plasmide-himere Boyer a optat pentru plasmida *pSC 101*, care conferă rezistenţa la tetraciclină. În ipoteza în care experienţa reuşea, era nevoie de o ultimă verificare, analiza *ADN*-ului din clon. El trebuia să fie pur, să nu conţină un fragment străin cu proprietă-

ţile *ADN*-ului transferat. Pentru aceasta era suficient să se testeze homologia secvenţei de nucleotide cu *ADN*-ul izolat direct de la donor.

Rezultatele au corespuns aşteptărilor : genele donorului au fost integrate şi s-au reprodus generaţie după generaţie. Nu numai atît. Ele au fost transcrise.

Cu aceasta bioingineria a intrat într-o etapă nouă. De acum încolo par să fie posibile toate transferurile de gene, naturale sau artificiale. Dealtminteri, după experienţa lui Boyer, ingineria genetică a găsit noi metode de lucru. Una dintre ele pare să aibă consecinţe practice excepţionale. Este vorba despre o plasmidă care există în numeroase exemplare în celula bacteriană. Devine astfel posibil să se obţină mult mai uşor şi mult mai rapid, o cantitate mare de *ADN* — *ADN*-ul transferat şi inserat în plasmidă.

O SPERANŢĂ PENTRU AZI

Datele sînt concludente. 460 de milioane de oameni sînt cronic subnutriţi ; în fiecare zi mor de foame 20—25 000 de oameni, îndeosebi copii, iar dacă nu se iau măsuri de extremă urgenţă, în următorii ani vor dispare cel puţin 100 de milioane dintre semenii noştri. Soluţii există. Mai întîi din punct de vedere politic, economic şi social, o nouă ordine economică în lume şi ameliorarea decalajelor dintre „ţările bogate" şi cele „sărace".

Din alt punct de vedere, s-a crezut foarte mult timp că îngrăşămintele chimice vor rezolva problema alimentaţiei. Într-o mare măsură speranţele noastre au fost împlinite. Dar... îngrăşămintele chimice consumă o mare cantitate de energie ; apoi numai o parte dintre îngrăşămintele azotate ajung la plante, restul se pierd, sînt oxidate în nitraţi, rămîn în sol şi de aici sînt drenate în rîuri şi lacuri. În sfîrşit, sînt foarte scumpe.

Ingineria genetică îşi va spune cuvîntul, se pare, şi în ceea ce priveşte problema alimentaţiei.

Se ştie de multe decenii că fixarea azotului din aer, adică trecerea lui din stare moleculară în stare organică, se datorează în mod deosebit unor microorganisme asociate cu rădăcinile plantelor — a cîtorva plante de fapt. Simbioza cea mai cunoscută este cea dintre bacteriile din genul *Rhizobium* şi plantele leguminoase.

Pornind de la această observație, se naște o întrebare firească : dacă am reuși să transferăm gena specifică bacteriilor care nu au capacitatea de a fixa azotul, n-am putea renunța la îngrășămintele chimice, n-am avea o recoltă abundentă cu cheltuieli minime ?

N-ar trăi agricultura o experiență extraordinară ? Firește, dar realizarea unui asemenea proiect nu este atît de ușoară.

Încă din 1971 un grup de geneticieni de la Universitatea din Sussex (Marea Britanie) au anunțat transferul genei care fixează azotul de la o bacterie la alta. R. A. Dixon și J. R. Postgate au plecat de la o bacterie fixatoare, *Klebsiella pneumoniae,* și au transmis gena, numită simplu *nif,* altor bacterii din aceeași specie, care nu mai fixau azotul. Au folosit însă o tehnică rudimentară și complicată. Au reușit, oricum, să transfere gena unui număr extrem de mic de *Ecoli,* 1/10 milioane de bacterii. Dintre acestea, numai una a reușit să-și păstreze noua calitate.

Era începutul. Se știa însă de atunci că soluția era alta. Pașii au fost însă din ce în ce mai rapizi. Mai întîi s-a stabilit poziția genei specifice *nif* în cromozomul bacterian. Gena era situată lîngă gena *his,* care controlează sinteza histidinei. Această descoperire i-a permis lui R. Dixon să transfere pe altă cale, prin conjugare, gena *nif* unei alte bacterii *E.coli.*

Așa cum am mai spus, conjugarea constituie o formă de recombinare genetică. În cursul acestui proces, un microorganism „mascul" transferă bacteriilor „femele" un factor *F,* care la rîndul lor devin „masculi". Acest element, care definește sexul, poate fi integrat, la unele bacterii, în cromozom, ca la *Klebsiella pneumoniae.* În timpul conjugării, cînd factorul *F* trece într-o celulă receptoare, antrenează și o parte din cromozomul celui donor, care se va integra în cromozomul celulei receptoare. Într-o linie particulară de *Klebsiella pneumoniae,* locul factorului *F* este luat de factorul *R.* El este situat alături de genele *his* și *nif.* Ceea ce este foarte important, și care de fapt explică succesul experiențelor lui Dixon, este că factorul *R* antrenează în conjugare gena *his* și, uneori, și gena *nif* (de fapt antrenează locii acestor gene). Astfel, Dixon a reușit să transfere unei sușe de *E.coli* și gena *his* și gena *nif.* A apă-

rut astfel o bacterie hibridă care fixează azotul și care nu mai are nevoie de azot pentru a trăi.

La alte sușe de *E.coli*, *ADN*-ul bacteriei *Kleibsiella pneumoniae* nu s-a unit cu cromozomul gazdei, ci a rămas liber, sub forma unor formațiuni circulare, numite plasmide.

În 1974, R. Dixon a reușit ceea ce părea imposibil — a creat o plasmidă artificială din fuziunea unei plasmide, care includea gena *nif*, cu una care avea factorul *F*. Plasmida poate fi transferată unor specii care nu au „visat" niciodată să fixeze azotul. Dificultățile au fost imense.

Lucrările lui R. Dixon constituie numai începutul. El n-ar fi creat plasmide himere dacă n-ar fi beneficiat de ajutorul celor care au urmărit ciclul azotului sau care au stabilit poziția genelor.

J. Postgate (1976), care a discutat pe larg experiențele pe care le-am menționat, credea că elucidarea ciclului azotului — aceasta înseamnă și descoperirea enzimelor implicate — va avea consecințe remarcabile. Astfel, s-ar putea transforma azotul în alți produși chimic. De pildă, s-ar putea obține mase plastice pe bază de azot. Ce cîștig imens ar fi dacă s-ar realiza asemenea produși și dacă prin descompunere s-ar forma îngrășăminte !

Tot Postgate menționa un fapt cu profunde implicații în agronomie. Pînă în 1975 s-a crezut că *Rhizobium* nu fixează azotul decît în cooperare cu rădăcinile plantelor leguminoase. S-a văzut însă că și rizobiile libere au această capacitate. Mai mult, reușesc aceeași performanță și în simbioză cu plante, ca tutunul, care nu sînt leguminoase. De aceea se încearcă pretutindeni crearea unor noi hibrizi între plantele fixatoare de azot și cele nefixatoare de azot. Cea mai senzațională realizare a geneticii ar fi însă transferul genei *nif* plantelor. Sigur, nu este simplu. Trebuie transferate și alte gene care intervin în ciclul azotului.

BOLILE EREDITARE — UN COȘMAR AL TRECUTULUI

Despre tratamentul bolilor ereditare am mai vorbit. Acum vom sublinia alte cîteva aspecte.

Dintre toate perspectivele ingineriei genetice, umane mai ales, cea mai apropiată de noi este terapia bolilor ere-

ditare. Ea nu aparţine însă nici măcar viitorului apropiat. Înainte de a deveni o realitate, va trebui să descifrăm mult mai bine structura şi funcţionalitatea organismului uman şi să pătrundem adînc în universul lui genetic. Dar dificultăţile care ne stau în faţă la ora actuală sînt pur şi simplu covîrşitoare.

Nimeni nu ne asigură că ceea ce s-a realizat pe bacterii sau în laborator poate fi realizat în mod curent, la fel de uşor, şi la om ! Sigur este că transformarea este posibilă, dar cu alte mijloace. La om nu putem introduce în organism *ADN*, cu speranţa că el va fi integrat în celule şi va începe să funcţioneze. Nu putem, deoarece celulele au posibilitatea de a recunoaşte şi de a dezintegra orice *ADN* străin. Am putea folosi un subterfugiu, să sintetizăm o genă şi apoi s-o transferăm în organism prin intermediul unui virus sau să utilizăm un virus care are o genă necesară organismului. Ultima posibilitate a fost folosită. Doi fraţi cu o eroare înnăscută de metabolism, o deficienţă a arginazei, au fost „infectaţi" cu un virus care avea gena care asigura sinteza enzimei. Rezultatele au fost dezamăgitoare. Nu s-a precizat de ce : sau gena n-a fost fixată de cromozomii celulei, sau a fost integrată, dar n-a funcţionat.

Această experienţă pune problema expresiei genei. Nu este suficient ca o genă străină să pătrundă într-un cromozom. Ea trebuie să asigure sinteza unui *ARN*-mesager. Or, această funcţie este sub controlul unui sistem genic regulator. Deocamdată reglarea a fost bine studiată la microorganisme. După toate probabilităţile ea există şi la om, dar nu este sigur că mecanismul este identic.

Chiar dacă am reuşi să sintetizăm o genă şi să găsim o modalitate de integrare funcţională, mai rămîne o mare dificultate : includerea genei în ţesuturile şi organele specifice. Este un adevăr fundamental că imensa majoritate a genelor nu se exprimă decît în anumite ţesuturi, deşi sînt prezente în toate celulele organismului. De pildă genele care controlează sinteza hemoglobinei nu-şi manifestă acţiunea decît în anumite celule hematopoetice. De aceea genele artificiale vor fi inserate numai acolo unde sînt active.

N-ar fi exclus ca, paralel, să se caute mijloace mai simple, cum ar fi reglarea activităţii genelor. Geneticianul David Klein (1973) se gîndea, în primul rînd, la cele mai importante hemeglobine anormale, la hemoglobina *S* (ane-

mia cu celule falciforme), atît de răspîndită în Africa tropicală, vinovată, încă, de moartea a cel puţin 800 000 de copii, în fiecare an, şi la talasemie, o tulburare care ucide mii de copii în cîteva dintre ţările bazinului mediteranean. Despre hemoglobina *S* am mai vorbit. Ea este rezultatul unei simple substituiri de aminoacizi. Dar nu despre restabilirea structurii normale este vorba, ci despre o soluţie, aparent cel puţin, mai simplă. Hemoglobina adultului este constituită, reamintim, din două lanţuri α şi din două lanţuri β . Hemoglobina fătului include în locul lanţurilor β , lanţuri γ . De ce atunci, după ce am determinat structura genetică a embrionului şi am conchide că este purtătorul mutaţiei, n-am „obliga" organismul să sintetizeze în continuare lanţuri γ (fetale) ? În acest fel, individul se va dezvolta normal. Este adevărat însă că nu ştim cum s-ar adapta un organism adult cu o hemoglobină fetală.

În capitolul consacrat hărţilor cromozomiale am reamintit experienţa lui Barbara Migeon şi Mary Weiss. Cele două geneticiene au demonstrat că sinteza timidin-kinazei este controlată de o genă situată pe cromozomul 17. Dincolo de importanţa ei teoretică, observaţia sugera posibilitatea de a introduce un cromozom normal într-un organism deficient pentru o enzimă specifică, cu condiţia, firește, de a şti pe ce cromozom se găseşte gena. Este greu de văzut însă cum va putea fi introdus un cromozom întreg într-un organism, fără să tulbure numeroase alte funcţii. Este adevărat, el ar putea compensa defectul enzimatic, dar în acelaşi timp aduce un mare număr de gene noi care, necesar, vor interveni în variate procese metabolice.

CROMOZOMII IMPORTĂ GENE...

S-a spus de multe ori că descoperirea reverse-transcriptazei — o enzimă care asigură sinteza unui filament de *ADN* pornind de la o matriţă de *ARN* — demonstrează că în biologie este posibilă orice descoperire. Experienţa relatată de K. Willecke şi F. Ruddle (1974) şi de Wesley McBride (1975) confirmă încă o dată aserţiunea menţionată.

Cele două echipe au pornit de la o observaţie bizară. Cultivînd celulele unui şoarece handicapat genetic — avea o deficienţă enzimatică — împreună cu celule de hamster

chinezesc normal, defectul dispare. Celulele şoarecelui şi-au corectat defectul „împrumutînd" gena absentă. Este cert aşa, deoarece toate celulele-fiice erau normale. K. Willecke şi F. Ruddle au folosit apoi, ca donori, celulele umane. Rezultatul a fost acelaşi : celulele de şoarece au încorporat un mic fragment dintr-un cromozom uman, dar ulterior l-au pierdut. Se pare, astfel, că celulele reuşesc uneori să-şi repare genele anormale, dacă găsesc în mediul înconjurător substituenţi normali.

E. D. Tatum a făcut o constatare şi mai ciudată. Celebra *Neurospora* — o ciupercă mult utilizată în experimentele genetice — îşi corectează genele mutante pornind de la *ARN*. Faptele, în sine, sînt senzaţionale. Dacă n-ar fi cert demonstrate, am considera că aparţin imposibilului. La urma urmei de ce are nevoie o celuă de *ADN* străin ? Răspunsul nu-l cunoaşte nimeni încă. Important este că această serie de experienţe ar putea marca un drum nou în tratamentul bolilor ereditare. Poate administrarea de *ARN* normal ar remedia defectul genetic. Din nou se va spune că este exclus. Şi, din nou, vom spune, că în genetică nimic nu pare imposibil !

O IPOTEZĂ CIUDATĂ

Maurice Stroun şi Philippe Anker, de la Universitatea din Geneva, au descoperit un fenomen deosebit. Ei au remarcat că celulele organismelor sînt capabile de a elimina *ADN* în mediul extracelular, unde acesta îndeplineşte aceleaşi funcţii ca în celule. *ADN*-ul este însoţit de enzime, de precursorii necesari propriei sale sinteze, de molecule energetice. În mediul extracelular el ar fi capabil să asigure şi sinteza unei molecule specifice asemănătoare — dacă nu cumva identică — cu cea de *ARN* (oricum, ar fi un poliribunocleotid). Aceasta înseamnă că celulele produc copii suplimentare de molecule *ADN* — de gene.

Ipoteza dărîmă un întreg sistem de concepte. Ne este greu să presupunem că o genă care operează într-un anumit context biochimic îşi desfăşoară activitatea şi în afara celulei. Cum ar putea genele care controlează sinteza unui hormon, să spunem, să producă acelaşi hormon din celulele din sîngele circulant ? Cu toate acestea ipoteza a găsit susţinători şi în alte laboratoare de cercetări.

S-o acceptăm provizoriu şi să conturăm cîteva dintre aplicaţiile ei imediate.

S-a presupus că acest fenomen ar explica apariţia metastazelor. Pornind de aici, am putea găsi o cale de a bloca acest *ADN* circulant sau, aşa cum a fost numit, *ADN*-metabolic. Şi mai interesantă pare o altă perspectivă, şi anume posibilitatea de a injecta direct genele sintetizate. Nu se ştie însă cum şi dacă vor rezista acţiunii destructive a enzimelor celulare (probabil că nu).

S-au sugerat, firește, şi alte soluţii. Una dintre ele a pornit de la observaţia lui Allen Fox. El a văzut că, uneori, fragmentele de *ADN*-exogene pătrund în celulă, dar nu se integrează în *ADN*. Ele se asociază cu cromozomul celulei gazdă, dar se reproduc independent. Acest fragment de *ADN* a primit numele de *exozom*. Asemenea formaţiuni există sigur la bacterii şi poate şi la drosofilă. La mamifere n-au fost văzute niciodată, dar acesta nu este un motiv pentru a presupune că nu există.

N-ar fi astfel exclus că în timp să se găsească o cale de a asocia *ADN*-ul străin cu *ADN*-ul gazdei, la fel ca la bacterii, şi ca *ADN*-ul inserat să funcţioneze. Soluţia ar putea fi mult mai simplă. S-a crezut, de pildă, că va fi posibilă transferarea genelor specifice, deficiente la om, în bacteriile florei intestinale în *E.coli* şi că, în acest fel, va fi compensată tulburarea enzimatică.

CROMOZOMUL FRAGMENTAT

Numărul endonucleazelor de restricţie va continua să crească. Datorită lor un cromozom poate fi secţionat în mai multe fragmente şi fragmentele rearanjate în orice succesiune.

Este prematur să anticipăm urmările acestei descoperiri. Poate ne va elucida importanţa evolutivă a restructurărilor cromozomiale. Poate că ne va permite să înţelegem mai clar drumul de la genă la caracter, embriogeneza şi apariţia malformaţiilor congenitale. Poate un embriolog va crea embrioni cu aberaţii cromozomiale extrem de fine şi va identifica noi sindroame. Poate jocul fragmentelor de *ADN* va favoriza formarea sau dispariţia tumorilor. Desigur, vom avea curînd o hartă cromozomială amănunţită. Metoda pare simplă. Se transferă o genă sau cî-

teva gene şi se studiază *ARN*-ul produs. Primele rezultate obţinute sînt remarcabile. S-au izolat din cromozomi cîteva regiuni implicate în replicare. Curînd vom cunoaşte nu numai structura fină a cromozomului, ci şi funcţia lui ca un întreg.

Tot ingineria genetică ar putea duce şi soluţia în lupta împotriva cancerului. Cel puţin aşa cred Lois Miller şi Mike Fried (1976). Trebuie doar „tăiat" un virus şi genele transplantate într-o gazdă nouă. S-a început cu o tehnică rudimentară.

Două virusuri, polioma A_3 şi polioma P_{16}, care provoacă tumori la şoareci, au fost secţionate cu ajutorul unei enzime restrictive specifice şi apoi fragmentele au fost lipite. În acest fel autorii de mai sus au făcut mai multe feluri de hibrizi. Noii viruşi au fost incubaţi cu celule embrionare de şoarece. După cîtva timp au apărut plăci de celule moarte (P_{16} generează singur plăci relativ mici, iar A_3 plăci mari). În culturile infectate cu hibrizi s-au conturat ambele tipuri de plăci. Mai rămîne să se găsească gena sau genele implicate direct în cancericeneză. Este un subiect actual de cercetare.

Toate previziunile de faţă se bazează pe cunoştinţele actuale. Cu siguranţă însă că terapia genetică va intra în medicină, folosind şi alte mijloace. Nu ştim care şi nici nu încercăm să le bănuim ! Ele ar putea fi infirmate mult mai curînd decît în cele mai optimiste dintre speranţele noastre, în detrimentul altora ce nu pot fi întrevăzute în stadiul actual de cunoaştere al acestei ştiinţe. Cel puţin la început, terapia genică nu va fi uşor de realizat.

INGINERIA EUFENICĂ

Pentru E.L. Tatum (1966), *ingineria eufenică,* „modificarea sau controlul expresiei genelor existente în organism, în aşa fel încît să ducă la un fenotip corect" [1], constituie o altă cale de ameliorare a caracterelor anormale. Spre deosebire de ingineria genică propriu-zisă, ea nu modifică structurile ereditare ale celulelor germinale, ci numai formaţiunile genetice ale celulelor somatice. Cea

[1] Tatum E. L., în *Genetics and the Future of Man,* North-Holland Publ. Co., Amsterdam, 1966, p. 51.

mai simplă formă este administrarea unei proteine deficiente sau restrîngerea alimentației. Genetica vrea însă mai mult. N-ar fi exclus ca în deceniile următoare să reușim să controlăm succesiunea intrării în funcțiune a genelor în timpul vieții intrauterine și, în acest fel, să descoperim că o modificare a secvenței lor va ameliora dezvoltarea individuală. Prin același mijloc am putea împiedica activitatea unor gene sau ieșirea „de pe scenă" a altor gene. Sau, de ce nu, am crea rezerve de gene cu care să înlocuim inevitabilele mutații somatice.

Și mai fascinantă pare posibilitatea de a obține specii noi, restructurînd sistemele de reglare și control. N-am aflat oare că diferențele dintre specii apropiate sînt generate îndeosebi de variațiile acestor mecanisme ?

Ingineria genetică a adus și primele surprize teoretice. Donald Brown, de la Institutul Carnegie din Baltimore, a vrut să vadă organizarea și funcția unei gene specifice, responsabilă de sinteza unui *ARN*-ribozomial la *Xenopus*, o broască din Africa de Sud. În locul unei gene a găsit însă 20 000 de gene identice separate prin mici zone de *ADN* nefuncțional. Brown a privit uluit fenomenul. Nici el, nici alți geneticieni nu înțeleg cum s-a realizat un asemenea set de gene repetitive. A stabilit doar că zonele inerte, „spacers", tind să aibă aceeași lungime.

UNELE NELINIȘTI

Primele cercetări de bioinginerie au generat valuri de speranțe și — firesc — multe întrebări ; printre geneticienii care operau cu necunoscutul, printre cei care supravegheau sănătatea publică, printre cei care s-au aplecat asupra impactului social al geneticii.

Genetica a trăit un moment de cumpănă. „Situația este analoagă cu cea din fizica nucleară, la începutul ultimului război mondial", spunea, în urmă cu cîțiva ani, un reputat specialist, J. Kendrew.

Oricînd, într-un laborator, ar putea să apară o himeră necunoscută pînă acum, un pericol potențial pentru viața actuală. În fața acestei posibilități, geneticianul P. Berg a renunțat voluntar să mai introducă genele unui virus tumoral *SV 40*, în bacterii. El a înțeles că o asemenea bacterie ieșită din cadrul strict al supravegherii competente din

laborator, ar putea antrena o creştere a incidenţei cancerelor. Este o certitudine că virusurile oncogene conţin gene specifice, care au capacitatea de a deregla mecanismele de sinteză ale proteinelor şi, implicit, de a transforma o celulă normală într-o celulă canceroasă. Aceasta nu înseamnă neapărat că o bacterie cu gene oncogene va fi automat un pericol. Dar poate oare cineva să nege o asemenea eventualitate ? „La început am avut ezitări, dar apoi m-am decis să renunţ la cercetările mele — declara Berg —, deoarece nu am reuşit să mă conving că riscul este nul !" Tot el spunea : „Noi sîntem ignoranţi şi trebuie să găsim un răspuns înainte şi nu după începerea experienţelor".

Pe marginea aceleiaşi teme, J. Watson, unul dintre pionierii biologiei moleculare, remarca : „Instinctiv, experienţele asupra virusurilor cancerigene mi se par cele mai periculoase".

Ce s-ar întîmpla, de exemplu, dacă într-o bacterie s-ar insera gene care controlează sinteza testosteronului, a estrogenilor (hormoni feminizaţi) sau gena care asigură sinteza hormonului de creştere ?

N. Wade (1975) s-a gîndit şi la alte riscuri. Adăugarea de gene ar putea conferi organismului, indiferent dacă el este om sau ciupercă, un avantaj selectiv. Să presupunem că un genetician grăbit vrea să obţină o bacterie capabilă să fixeze azotul. El îşi alege ca material experimental rizobacteriile. Dar, în loc să transfere genele specifice, transferă gene oncogene ; bacteriile devin tumorogenetice, proprietate pe care o au cîteva bacterii înrudite. Să admitem, mai departe, că noile bacterii au un avantaj selectiv asupra formei obişnuite. Rezultatul, dacă bacteria scapă accidental din laborator, ar fi distrugerea plantelor în care trăiesc rizobacteriile !

Köster (1976) vorbea despre riscurile pe care le implică experienţele cu *ADN* provenit de la organismele superioare. El pornea de la ideea că unele virusuri sînt integrate în stare latentă în *ADN*-ul acestor organisme şi, sub influenţa unor factori diverşi, pot deveni active. Transferînd un fragment de *ADN* care conţine asemenea virusuri, bacteria devine cancerigenă.

Din aceste raţiuni, unul dintre pionierii ingineriei genetice, S. Cohen, a recomandat laboratoarelor de genetică să nu introducă gene de virus oncogen în bacterii şi să

nu creeze himere rezistente la antibiotice. Mai mult, a cerut laboratoarelor să nu trimită plasmide altor echipe de geneticieni, fără un control sever. Numai astfel se putea urmări distribuţia plasmidelor !

Era însă evident că precauţiile erau prea mici. De aceea, la Academia Naţională de Ştiinţe din Washington s-a format un comitet de experţi, condus de P. Berg. Acest comitet a cerut laboratoarelor de genetică să renunţe la experienţe cu două tipuri de investigaţii — de *tip I* şi de *tip II* (iulie, 1974). Experienţele de *tip I* includ cercetările care au drept scop realizarea de himere rezistente la antibiotice. Experimentele de *tip II* sînt consacrate transferului de *ADN* din virusuri oncogene în bacterii.

În februarie 1975 a avut loc o întrunire internaţională la Centrul de conferinţe Asilomar, California ; au participat 86 de geneticieni americani şi 53 de geneticieni din 16 state, ca şi juriști ori alţi specialişti. S-a căzut de acord că bioingineria trebuie să răspundă, în primul rînd, marilor probleme care confruntă omenirea — poluarea, criza alimentară, energia. Vor trebui luate apoi măsuri pentru a împiedica răspîndirea microorganismelor potenţial periculoase. În sfîrşit, s-a convenit că unele experienţe sînt, în condiţiile actuale, periculoase şi ar trebui amînate pînă la găsirea unor standarde de protecţie adecvate.

Începutul bioingineriei va rămîne în istoria ştiinţelor ca unul dintre cazurile din care oamenii de ştiinţă au înţeles că ştiinţa trebuie pusă sub controlul societăţii. Pentru prima dată geneticienii au demonstrat că înţeleg posibilităţile şi limitele cercetării ştiinţifice.

În decembrie 1975 a avut loc o nouă conferinţă, la La Jolla (California). Atunci s-au stabilit condiţiile amănunţite în care trebuie să se desfăşoare experienţele.

Pentru fiecare tip de experienţe s-au recomandat măsuri adecvate. Ele sînt cu atît mai severe cu cît riscurile pe care le implică sînt mai mari. Ideea centrală este aceea de a folosi numai suşe de bacterii atenuate genetic, suşe care nu pot trăi în afara laboratoarelor, mai bine spus în afara mediilor de cultură favorabile pe care le oferă laboratoarele. Ideea este veche. Pentru anumite experienţe se folosesc suşe de şobolani care sînt incapabili să trăiască mai mult decît o singură zi în afara laboratorului.

De asemenea, se urmăreşte crearea unor plasmide netransmisibile de la o suşă la alta. Experienţele cele mai

periculoase vor fi efectuate în laboratoare care oferă o securitate deplină. De pildă, experienţele cu *ADN* din ţesuturi neembrionare sau cu *ADN*-ul virusurilor patogene sînt admise numai în condiţii excepţionale.

Important este că cercetările de bioinginerie vor continua.

Cînd P. Berg a cerut instituirea embargoului asupra cercetărilor bioinginereşti nu s-a gîndit — cel puţin aşa reieşea din declaraţiile lui — la implicaţiile etice. Numai din raţiuni practice a cerut suspendarea generală a cercetărilor. N-a fost singurul care a adoptat această poziţie. La Conferinţa de la Davos (Elveţia), consacrată bioingineriei, din toamna anului 1974, un alt biolog n-a ezitat să afirme că „faptele n-au nici o conotaţie etică". Au fost cuvintele lui Ch. Weissman, de la Institutul de biologie din Zürich. Tot el adăuga : „Apoi etica se schimbă cu timpul."

Este adevărat că faptele ştiinţifice, în sine, n-au o coloratură etică ; este de asemenea adevărat că principiile etice s-au schimbat, dar este la fel de sigur că ştiinţa este o mare forţă de producţie care contribuie esenţial la transformarea lumii. Cercetarea ştiinţifică trebuie să contribuie la rezolvarea preocupărilor majore ale omenirii şi nicidecum, mai devreme sau mai tîrziu, nu trebuie să pericliteze existenţa vieţii, sub diferitele ei forme. Bioingineria genetică trebuie să rămînă o perspectivă generoasă, optimistă.

Au trecut numai cîteva luni de la întrunirea de la Asilomar şi concluziile au devenit ţinta unor violente atacuri. A fost criticată pentru spiritul „elitist şi acut parohial". „Noi nu afirmăm cu Asilomar constituie ultimul cuvînt, ci că în această etapă, noi sîntem singurii care ştim ce se întîmplă şi că marea noastră preocupare era să avertizăm publicul", spunea David Baltimore. „Societatea nu este suficient de informată pentru a lua o decizie", conchidea geneticianul american. Situaţia a devenit extrem de complexă. S-ar putea ca cercetările de bioinginerie să fie ţinute sub un control sever. Nu cumva însă de teamă că bioingineria va crea pericole reale, vor fi suspendate toate investigaţiile ? Riscul nu pare prea mare, dar nici nu poate fi ignorat. Dacă se va întîmpla aşa, ele vor fi oricum reluate mai tîrziu. Vom pierde însă un timp deosebit de important.

Teama față de rezultatele bioingineriei a fost generată îndeosebi de entuziasmul cu care industria, dar nu numai ea, ci și unele instituții particulare, și-a creat primele centre de cercetare. N-ar fi deloc exclus ca accidentele, dacă vor apare vreodată, să aibă loc tocmai acolo !

Din aceste multiple și bine fondate rațiuni s-a cerut constituirea unei comisii internaționale care să analizeze pericolele potențiale ale bioingineriei. Pînă atunci se impune găsirea unui cadru legislativ care, neîndoielnic, va apare pretutindeni.

Cine va decide dacă o anumită cercetare va fi realizată sau nu și, mai ales, dacă decizia va fi cea corectă ? Cine va controla cercetările din centrele particulare de bioingineri ? În Statele Unite a fost interzisă, la sfîrșitul anului 1975, o cercetare care se anunța plină de promisiuni și aparent inofensivă. Se urmărea transferul într-o bacterie a genei care asigură sinteza proreninei în stomacul vacii. În acest fel s-ar fi obținut o brînză mai ieftină și poate mai bună. Cercetarea n-a fost acceptată, deoarece nu se știa cum va reacționa noua bacterie.

Apoi s-au legiferat măsuri extrem de severe de control a cercetărilor de bioinginerie (în Marea Britanie, în S.U.A.). În S.U.A., conform unei hotărîri recente, „nimeni nu are voie să facă nici o cercetare care va altera sau va putea altera constituția genetică a unui microorganism, dacă nu obține o aprobare specială".

TEMERI NEJUSTIFICATE ?

Ingineria genetică este o mare realitate. De realizările ei va depinde, într-o mare măsură, rezolvarea multora din problemele actuale ale omenirii, ca problema alimentației, bolile genetice etc. Dar acest imens potențial pune încă o dată în discuție problema responsabilității științei în lumea contemporană. Au oare oamenii de știință dreptul de a efectua orice fel de cercetări, chiar și atunci cînd ele ar putea avea consecințe negative, și aceasta în numele cunoașterii ? Firește, „marea menire a științei este aceea, așa cum spunea V. A. Enghelgardt, de a pune ordine în reprezentările noastre, iar știința, ca atare, nu creează valori etice". Dar omul de știință știe că realizările vor fi folosite deseori de forțe exterioare lui. De aceea trebuie

să fie conştient de toate urmările propriilor lui descoperiri. În acelaşi timp — după cum bine remarca I. T. Frolov — nu toţi oamenii de ştiinţă reuşesc să înţeleagă foarte clar limitele responsabilităţii lor [1].

În asemenea circumstanţe, ştiinţa are nevoie de un dublu control : de propriul ei control şi de un control social. Oamenii de ştiinţă nu trebuie să accepte nici un fel de cercetări care ar periclita, indiferent cum, societatea, iar societatea, la rîndul ei, nu trebuie să permită nici un fel de cercetări care ar avea consecinţe negative. Reacţiile ştiinţei şi ale societăţii în faţa bioingineriei, în faţa uriaşului ei potenţial creator, demonstrează că şi una şi cealaltă şi-au înţeles menirea.

Exemplul care urmează are valoare de simbol.

Dr. Chakrabarty încerca să obţină noi surse de energie cu ajutorul ingineriei genetice. Bacterii manipulate genetic urmau să transforme resturile organice în gaz metan. Procesul era destul de „simplu". Trebuia să se insereze o enzimă specifică — celulaza — capabilă să atace proteinele structurale ale plantelor şi apoi să se introducă în bacterii noi enzime pînă se forma gaz metan. Dar... după realizarea primei etape, s-a oprit. De teamă. Ce s-ar întîmpla dacă bacteria producătoare de gaz metan ar scăpa din laborator şi s-ar răspîndi în lume înlocuind bacteriile „normale" ? Răspunsul este evident : organismele ar deveni mici uzine de gaz metan. Nimeni nu îşi putea asuma acest risc.

ÎNTREBĂRI

Am mai spus că noi sîntem produsul cîtorva miliarde de ani de evoluţie, că am păstrat tot ceea ce evoluţia a fixat în cursul timpului şi că sîntem astfel profund ancoraţi în mediul în care ne-am format. Avem un potenţial adaptativ mult mai mare decît al oricărei alte specii şi totuşi un potenţial limitat. Este greu de presupus că noi am putea supravieţui în altă parte decît pe mica noastră planetă. Istoria noastră se confundă cu istoria Pămîntului.

---

[1] Frolov I.T., *Progresul ştiinţei şi viitorul omului*, Edit. politică, Bucureşti, 1977.

Apoi, în altă ordine de idei, evoluţia oamenilor, ca specie, s-a terminat. Sigur, vor mai apare mici modificări, va mai creşte înălţimea, vor mai dispare cîţiva dinţi, poate se va mai alungi faţa şi... cam atît. O nouă specie, firește, o specie superioară nouă, nu va mai apare niciodată din multiple şi bine întemeiate raţiuni. Totul este aşa sau va fi aşa, în condiţii normale, în cazul în care evoluţia va fi rezultatul întîmplării şi al necesităţii. Această fază se va termina în deceniile următoare. Cîndva, la sfîrşitul acestui secol, sau la începutul celui viitor, noi vom lua locul evoluţiei. Nu ne îndoim că vom ameliora nenumărate specii de plante şi de animale, că vom arunca pe suprafaţa pămîntului specii cu totul necunoscute acum. Dar unde ne vom opri ? Va deveni omul obiectul experienţei geneticii? Vom încerca noi să transformăm specia *Homo sapiens sapiens* într-o altă specie, mai bine adaptată, să spunem, civilizaţiei tehnotronice, într-o altă specie cu un potenţial creator mai mare decît al nostru ?

De fapt, nu avem nevoie de o nouă specie. Avem un potenţial creator imens şi mereu mai multe posibilităţi de a-l valorifica. Putem să transformăm Pămîntul într-o planetă paşnică şi sigură, cu condiţia să ne demonstrăm că sîntem şi înţelepţi.

La prima vedere, întrebările de mai sus ar părea scoase dintr-un scenariu ştiinţifico-fantastic. Cert, nu. Ele vor aparţine deceniilor următoare. Tot atunci se vor găsi şi soluţiile.

Bioingineria a dărîmat barierele dintre specii şi a deschis porţile spre un univers de hibrizi, pe care istoria vieţii nu i-a cunoscut niciodată şi pe care, cu siguranţă, nu i-ar fi cunoscut niciodată fără intervenţia omului. Fără îndoială, de hibrizi se vor lega multe dintre speranţele agronomilor şi zootehnicienilor.

CAPITOLUL 3

PREDETERMINAREA SEXULUI

Alegerea sexului copilului rămîne una dintre cele mai vechi dorinţe ale omului. De-a lungul secolelor el a căutat cele mai variate soluţii de a avea copilul dorit. Cum şansa de a avea fie băiat, fie fată este de 50%, fiecare dintre metodele adoptate păreau eficiente. Vă reamintim, cu titlu anecdotic, cîteva.

Se pare că Hippocrate este unul dintre primii medici ai antichităţii care a încercat să dea o explicaţie fenomenului. „Sămînţa femeii este uneori puternică, alteori slabă, la fel şi cea a bărbatului. La bărbat există sămînţă feminină şi masculină, la fel şi la femeie. Sămînţa masculină este mai puternică decît sămînţa feminină. Sămînţa ceă mai puternică va determina sexul copilului. Iată cum se întîmplă : dacă sămînţa mai puternică vine din ambele părţi, copilul va fi băiat, dacă vine sămînţa mai slabă, copilul va fi feminin. Cea dintre cele două care va fi produsă în cantitate mai mare va determina sexul copilului" [1].

Vechii evrei credeau că fiecare testicul are funcţii specifice. Gonada dreaptă era responsabilă de sexul masculin, iar cea stîngă de sexul feminin. Era, de fapt, transpunerea la nivel genital a forţei celor două mîini. Testiculul drept reprezenta sexul tare, iar cel stîng, sexul slab. Concluzia era simplă : dacă părinţii voiau un băiat, soţul trebuia să procreeze pe partea respectivă. De Grouchy, din care am luat acest exemplu, crede că ideea a avut un larg ecou practic. Crescătorii de vite eliminau gonada indezirabilă a taurilor. Obiceiul s-a păstrat, se pare, mult timp, deşi era evident că rezultatele nu erau cele aşteptate. Aristotel a criticat violent metoda. A propus însă o altă

[1] În *Ecrits sur l'hérédité*, Seghers, Paris, 1966, p. 10.

explicație la fel de naivă. Sexul copilului este determinat de direcția din care bate vîntul în momentul procreării. Vîntul din nord „aduce" băieți, cel din sud „fete". Din nou crescătorii de animale au utilizat larg metoda și din nou rezultatele au fost dezamăgitoare.

Cum alegerea sexului nu era posibilă, părinții au încercat să afle mai devreme sexul fătului. Elena Belotti (1975) a cercetat obiceiurile multor popoare. Din informațiile pe care le furnizează am ales doar cîteva. Dacă fătul mișcă în ziua a 40-a, este băiat, dacă mișcă la sfîrșitul lunii a treia, este fată. În unele regiuni ale lumii se ia un pumn de grîu și se numără boabele. Dacă numărul este par, se va naște un băiat. Dimpotrivă, dacă este impar, se va naște o fată.

Ne oprim aici...

CONCEPTUL DE SEX

Cînd vorbim de sex ne referim la ansamblul de caracteristici genetice, anatomice, fiziologice, care definesc un individ ca bărbat sau ca femeie. Cu alte cuvinte, sexele se deosebesc prin caractere sexuale biologice, care sînt condiționate genetic, aproape întotdeauna. Spuneam aproape întotdeauna, deoarece există și anomalii ale dezvoltării sexuale condiționate de mediu. De aceea primul nivel care definește un individ este sexul genetic *XX* sau *XY*. Acesta este singurul nivel accesibil nouă. Dacă am avea posibilitatea de a analiza genele sexualizante, am vorbi despre sexul genic și foarte probabil așa se va întîmpla în viitorul apropiat.

Cel de-al doilea nivel este sexul gonadic. Așa cum sugerează și numele, un individ normal are gonade în concordanță cu sexul genetic — testicule la bărbați și ovare la femeie. Gonadele se diferențiază foarte devreme, la începutul vieții intrauterine. La sfîrșitul săptămînii a șasea s-a format o gonadă nediferențiată — o formațiune identică și la embrionii masculini și la cei feminini. Odată cu săptămîna a 7-a, gonada începe să se diferențieze fie în ovar, în prezența unui genotip *XX*, sau în testicul, dacă genotipul este *XY*. În mod obișnuit un individ *XY*, de pildă, are testicule și organe genitale externe masculine, deoarece masculinizarea este condiționată de secreția de

androgeni a gonadei masculine. Excepţional, există organisme XY cu testicule, dar cu organe genitale externe feminine (ca şi fenotipul). De aceea, sexul poate fi definit şi în funcţie de organele genitale (sexul genital).

Sub influenţa hormonilor sexuali, la pubertate, apar caracterele sexuale secundare (sexul somatic). La băiat, între 10 şi 13 ani, intră în funcţiune testiculele şi, firește, începe spermatogeneza. Pilozitatea se distribuie caracteristic, masa musculară şi scheletul se dezvoltă puternic.

La fată, pubertatea aduce transformări spectaculoase : gonadele intră în funcţiune şi se instalează menstruaţia. La fiecare 28 de zile se maturează un ovocit şi foliculii ovarieni secretă ciclic estrogeni şi progesteron, care, la rîndul lor, induc dezvoltarea glandelor mamare şi controlează repartiţia pilozităţii.

Mai puţin bine definit la om este nivelul următor, sexul comportamental fenotipic sau al caracterelor sexuale terţiare. Sub acest nume au fost incluse, după o formulare de largă circulaţie, manifestările comportamentale caracteristice ale instinctului sexual. Firește, şi ele implică un factor genetic, care reglează mecanismele endocrine, dar condiţiile ambiante au o participare importantă.

Ultimul nivel este sexul comportamental sôcio-cultural. Încă de la naştere copilul va aparţine unui sex caracterizat prin atribute socio-culturale. Va purta un nume de băiat sau de fată şi va fi crescut ca băiat sau fată. De obicei, întregul lui comportament va fi adecvat exigenţelor sociale.

Evident, în imensa majoritate a cazurilor există o armonie perfectă între toate nivelele. Este suficient să apară o discordanţă între oricare nivel şi celelalte şi individul iese din domeniul normalului. Ne putem explica totul dacă pornim de la premisa că omul este o fiinţă bisexuată. S-a spus cîndva că „începînd cu zigotul primitiv şi pînă la vîrsta adultă, această bisexualitate nu urmează o evoluţie binară regulată, ci trece printr-un anumit număr de stadii ontogenetice succesive, cu faze critice pe care le putem considera ca noduri de biosexualitate potenţială maximă. Aceste faze critice sînt : gonada nediferenţiată de la sfîrşitul celei de-a şasea săptămîni (baza diferenţierii caracterelor sexuale primordiale) şi schiţele nediferenţiate ale organelor genitale interne şi ale organelor genitale externe (baza diferenţierii caracterelor sexuale primare) ;

sistemul hipotalamo-hipofizar nediferențiat neo-natal (baza diferențierii endocrine ciclice pentru femeie, continuă pentru bărbat) ; morfotipul infantil androgin (baza diferențierii caracterelor sexuale secundare), ambiguitatea psihologică fundamentală timpurie (baza diferențierii identității sexuale) (J. C. Czyba și J. Cosnier, 1972) [1].

*

Separarea speciilor în două sexe distincte n-a fost un capriciu. Selecția naturală „s-a văzut pusă în situația" de a păstra reproducția primitivă — prin simplă sciziparitate, atît de caracteristică organismelor unicelulare — sau de a căuta drumuri noi. Sub raport strict genetic, bacteriile nu pot evalua dincolo de o anumită limită. Și explicația este simplă. Ele au un singur cromozom (sînt deci haploide) constituit din cîteva mii de gene (3 000—4 000). Fiecare genă poate suferi o mutație (consecințele sînt însă cu totul altele decît cele ale mutațiilor care survin în organismele superioare — ele posedă două exemplare din fiecare genă). Fie mutația este nefavorabilă și organismul moare, fie este favorabilă și purtătorul se adaptează mai bine la mediu. S. Ohno (1976) sublinia că haploidia constituie o binefacere pentru specie, dar ea este o calamitate pentru individ. Afirmația își are limitele ei. Apariția unor mutații utile duce, în timp, la o creștere a informației genetice și, implicit, la o amplificare a organizației structurilor. În timp ce numărul de gene s-a accentuat, rata de mutații n-a suferit nici o modificare. În asemenea împrejurări — spunea S. Ohno — haploidia devine un pericol pentru o superbacterie. Un microorganism cu o informație genetică de zece ori mai bogată nu supraviețuiește prea mult timp. În fiecare generație jumătate dintre organisme poartă o mutație și volumul populației rămîne constant. Evoluția ajunge astfel într-un impas. Nu se poate opri la acest stadiu. Este „obligată" să-și protejeze succesul. Nu are însă prea multe soluții. Cea mai bună este dublarea sistemului genetic. Cu siguranță a ajuns greu la această „concluzie". A avut nevoie de milioane sau sute de milioane de ani pentru a depăși unul dintre cele mai complexe obstacole pe care le-a întîlnit vreodată.

[1] Czyba, J.C., Cosnier, J. în *Colr. Medi Lyonnais*, 1972, 48, 16, p. 1 706.

Diploidia este un mecanism de a ieşi din criză, dar ea singură nu este eficace, deoarece mutaţiile utile şi cele letale au aceeaşi şansă de a-şi manifesta efectele. Fiecare individ are şanse egale de a trăi sau de a muri. Evoluţia „a descoperit" *meioza* — o modalitate de a împărţi universul genetic în două jumătăţi haploide (celule germinale mature-gameţi) — şi *fecundaţia*. În acest fel, orice mutaţie are o şansă din patru de a-şi exprima efectele, dacă părinţii sînt heterozigoţi. Mutaţiile avantajoase se răspîndesc rapid, iar cele nefavorabile, chiar dacă îşi manifestă acţiunea, nu periclitează supravieţuirea speciei. Meioza implică existenţa unei diferenţieri sexuale, a apariţiei sexelor, fiecare capabil să formeze gameţi deosebiţi. La organismele multicelulare, o parte dintre indivizi produc spermatozoizi, iar cealaltă parte ovule. Din unirea celor două celule rezultă zigotul.

NEVOIA DE SPECIALIZARE...

Fiecare sex are gonade unisexuate (cel puţin la marea majoritate a speciilor). Formarea lor este controlată genetic. Ce înseamnă însă genetic ? O singură genă, sau un complex de gene, situate pe cromozomi specializaţi. Nenumărate cercetări citogenetice, toate efectuate în secolul nostru, au scos în evidenţă pregnant că cele două sexe au cromozomi de sex particulare.

Femelele au doi cromozomi *X*, iar bărbaţii au un cromozom *X* şi unul *Y*. Organismele cu un singur *X*, precum şi cele cu doi *X* sau mai mulţi sînt femele, cu ovare normale sau anormale. Toţi embrionii cu un singur *Y* şi un *X* sau cu mai mulţi *X* se dezvoltă invariabil (există puţine excepţii) ca masculi. Rezultă deci că *Y*-ul este cromozomul masculinizant. Sau, cu alte cuvinte, că pe gonozomul *Y* se găsesc genele care asigură formarea gonadelor masculine. Cum ? Întrebarea a rămas foarte mulţi ani fără răspuns.

Ne putem explica simplu diferenţierea gonadei dacă pornim de la două premise : că gonozomul *Y* asigură sinteza unui factor specific şi că celulele sînt capabile să recunoască acest factor. Pe membrana celulară trebuie identificat deci produsul gonozomului *Y*. Există indicaţii că el nu este nimic altceva decît celebrul *H-Y* (antigenul de histocompatibilitate *Y*). Acest antigen, cunoscut de mult,

antrenează eliminarea grefelor de piele între masculii şi femelele din aceeaşi suşă. Antigenul este specific masculilor. Ohno (1976) crede că *H-Y* este produs de aceeaşi genă care controlează formarea testiculului. În sprijinul afirmaţiei sale aduce două dovezi : antigenii *H-Y* sînt prezenţi la numeroase specii ; antigenul este prezent şi la rarii bărbaţi *XX*.

Se presupune, pentru a explica naşterea acestor bărbaţi, că gena care controlează formarea testiculelor şi a antigenului a fost transferată pe un autozom. Ipoteza a fost confirmată recent. Cu ajutorul tehnicilor moderne s-a demonstrat că unii dintre bărbaţii XX au un mic fragment din cromozomul Y transferat pe un autozom.

Faptele încep să se simplifice. Să ne oprim încă o clipă asupra unor experienţe celebre.

Acum cîteva decenii, A. Jost a efectuat o serie de cercetări neobişnuite la animale, care demonstrau că sexul feminin este sexul neutru. Fenomenul este valabil şi la om. Orice embrion fără testicule se feminizează, indiferent de structura lui genetică. Iar orice embrion cu testicule funcţionale se masculinizează. Aşa s-a formulat ideea că bărbatul este o femeie transformată de către testosteron. Acesta este hormonul masculinizant şi este produs îndeosebi de testicule.

Testosteronul asigură diferenţierea aparatului sexual şi a particularităţilor psihice. O femeie prezintă trăsături psihice caracteristice, atîta vreme cît hipotalamusul ei n-a fost impregnat cu testosteron în cursul perioadei fetale. Un bărbat evoluează caracteristic, numai dacă hipotalamusul lui a trăit şocul androgenizant.

Testosteronul este o substanţă care nu poate acţiona direct asupra genelor. Este nevoie de o moleculă proteică capabilă să îndeplinească o dublă funcţie, să recunoască testosteronul şi un grup de gene specific. Această moleculă are rol de semnal. Numai ea poate „trezi" genele, mai exact, poate recunoaşte operatorul. Activarea lui declanşează activitatea genelor şi, implicit, sinteza proteinelor. Prima condiţie este deci ca testosteronul să intre în celulă (este vorba numai de celulele care au capacitatea de a răspunde la androgeni), să se lege de proteina-receptor şi să formeze un complex receptor-testosteron, care acţionează direct asupra materialului genetic. Consecutiv, se formează aproximativ 30 de enzime sau proteine struc-

turale. Organismul se masculinizează. Atîta vreme cît gonadele funcţionează, genele acţionează practic neîntrerupt.

Şi femeia are testosteron, produs de glandele suprarenale, dar atinge valori mult mai mici decît cele ale bărbatului, insuficiente pentru a declanşa genele masculinizante.

Faptele încep să se simplifice. Diferenţierea sexuală este controlată de genele masculinizante de pe Y. Ele induc formarea gonadelor, acestea produc testosteron. Masculinizarea nu este obligatorie. În celule trebuie să pătrundă o concentraţie suficientă de hormoni şi în citoplasmă să formeze complexul receptor-hormon. Orice tulburare a acestui lanţ de evenimente duce la intersexualitate.

Dar cine controlează sinteza proteinelor receptoare ? Cum putem descoperi numărul de gene sau gena care, în ultimă instanţă, hotărăşte în funcţie, evident, de cantitatea de testosteron prezentă, evoluţia embrionului spre un sex sau altul ?

Există în genetica umană o excepţie cu totul remarcabilă, sindromul testicului feminizant, o formă, nu foarte rară, de pseudohermafroditism masculin. El surprinde printr-o asociere bizară — fenotip feminin normal, organe genitale externe feminine, testicule funcţionale şi cariotip *46, XY*. Embrionul cu Y trebuie, conform legilor sacre ale geneticii, să se masculinizeze normal. Or, nu se întîmplă aşa. S-au dezvoltat testicule cu structură normală, dar aici masculinizarea s-a oprit. Cu excepţia absenţei uterului şi a unei feminizări pubertare insuficiente, nimic nu trădează prezenţa unor gonade masculine. Orientarea psihică este feminină [1].

Sindromul nu este un atribut al omului. El a fost descoperit şi la animale îndepărtate filogenetic, ca şoarecele, cîinele, bovinele. În toate speciile apar aceleaşi anomalii. În toate, testicului inundă organismul cu testosteron şi totuşi embrionul se feminizează. Interesant, în toate speciile mutaţia se transmite legat de sex. Mama este purtătoare şi jumătate dintre „băieţi" sînt anormali. Este clar că sindromul este condiţionat de o singură mutaţie genică, şi ea a primit numele de *Tfm* (testicular feminization). Prin-

[1] Milcu, Şt. M., Maximilian, C., Ionescu, B., *Endocrinopatiile genetice*, Ed. Acad. R.S.R., Bucureşti, 1968.

tr-un mecanism oarecare mutaţia împiedică răspunsul celulelor ţintă, a celulelor sensibile la testosteron. Scade afinitatea receptorului pentru androgeni (testosteron şi dihidrotestosteron) şi odată cu aceasta numai o mică parte dintre receptori se asociază cu hormonul. Genele rămîn inactive. Sau asocierea are loc, dar nu mai are loc faza următoare, între complex şi cromozom. Efectul este acelaşi.

Diferenţierea sexuală, care părea la un moment dat rezultatul interacţiunii unui mare număr de gene, este de fapt produsul jocului cîtorva gene pe *Y* şi a unei singure gene de pe *X*.

SEX-RATIO

Teoretic vorbind, numărul zigoţilor *XX* ar trebui să fie egal cu cel a zigoţilor *XY*, deoarece numărul spermatozoizilor *X* este egal cu cel al spermatozoizilor *Y*. Ipoteza a fost acceptată ca atare pînă cînd s-au făcut primele studii asupra organelor genitale ale embrionilor eliminaţi spontan. Atunci s-a conturat ideea că *sex-ratio* (raportul între numărul de fete şi băieţi născuţi) scade paralel cu vîrsta produsului de concepţie. Ulterior s-a renunţat la această metodă, deoarece ea nu aducea nici o informaţie despre sexul embrionilor la care nu s-au format organele genitale externe sau la care aceste caractere nu se puteau studia. În locul ei s-a introdus o tehnică mai simplă şi mai concludentă, cromatina sexuală. Prezenţa formaţiei implică existenţa unui cariotip *XX*, iar absenţa ei a unuia *XY*. Chiar dacă erau posibile erori — un embrion cromatin-pozitiv care era în realitate *XXY* — sex-ratio nu s-a modificat semnificativ. Rezultatele au creat oarecare confuzie, deoarece în cele mai multe serii predominau masculii (sex-ratio oscila între 119 şi 329). Considerate drept reale s-a conchis că, din raţiuni neclare, procentul zigoţilor *XY* este semnificativ mai mare decît al celor *XX*. În timpul vieţii intrauterine, ei ar fi însă eliminaţi preferenţial, aşa încît la naştere sex-ratio este de numai 106 : 100 (fig. 19).

Dar, ulterior s-a remarcat că multe dintre cercetările care au impus această concluzie sînt discutabile. În realitate, la începutul dezvoltării intrauterine predomină fetele.

Gameți materni	Gameți paterni	
	x	y
x	1/4 xx	1/4 xy
x	1/4 xx	1/4 xy
Total	1/2 xx ♀	1/2 xy ♂

Fig. 19. Determinarea cromozomială a sexului explică și raportul între nou-născuții băieți și nou-născuții fete.

Sex-ratio ar fi foarte mic, dar între a 8-a și a 10-a săptămînă de sarcină crește de 100 de ori. Se pare că, parțial cel puțin, așa este. Cele mai recente cercetări au demonstrat că embrionii feminini se pierd mai des decît cei masculini, dar că este puțin probabil că excesul de embrioni feminini să fie mai mare de 107 (110) : 100.

Oricum, în cea mai mare parte a lumii se nasc ceva mai mulți băieți decît fete : 106 : 100. Rareori raportul crește — 116 : 100 în Gambia și, excepțional, scade — 90 : 100 în Monserrat (Franța).

Nu știm nimic despre factorii care influențează sex-ratio. S-au făcut numeroase cercetări, dar nici una n-a rezistat criticii. S-a susținut, acum treizeci de ani, că băieții se nasc mai des în timpul războiului sau în perioada imediat următoare, perioadă de mari carențe alimentare. Dacă ar fi însă adevărat că deficiențele proteice modifică sex-ratio, atunci ar trebui răspuns la două întrebări :

— la ce nivel acționează, asupra gameților sau asupra embrionilor ? Asupra gameților pare exclus. Ar putea acționa asupra embrionilor, diminuînd sexul cel mai slab. Nu este imposibil, dar, dacă este așa, atunci :

— de ce nu se schimbă raportul între sexe în țările slab dezvoltate, în acele părți ale lumii în care foametea este cronică ?

S-a presupus, de asemenea, că vîrsta părinților ar interveni și ea printr-un mecanism necunoscut. Datele sînt însă contradictorii. Din unele cercetări a reieșit că tații în vîrstă au mai multe șanse de a avea băieți decît tații tineri. Din alte cercetări se desprinde o concluzie contrară.

Mai reamintim cîteva ipoteze : băieţii s-ar naşte mai des în anumite luni ale anului (iunie, S.U.A.). Incidenţa băieţilor ar scădea după anumite dezastre : inundaţii sau după hepatita epidemică („Population Reports", 1975).

Indiferent de cauză, nu pot exista decît trei mecanisme :

1 — eliminarea preferenţială a fetelor. La început, conform aşteptărilor teoretice, raportul între sexe ar fi de 1 : 1. În cursul vieţii intrauterine, embrionii feminini s-ar pierde mai uşor decît cei masculini ;

2 — fecundarea preferenţială. Conform acestei ipoteze, nu toţi spermatozoizii au aceleaşi şanse de fecundare. Spermatozoizii Y ar avea calităţi superioare. Ei ar migra mai repede spre ovul, de pildă. Din păcate, nu există nici o dovadă în sprijinul ipotezei ;

3 — inegalitatea numerică a celor două tipuri de spermatozoizi. Teoretic, ipoteza este cu totul improbabilă. Nu există nici un argument care să explice apariţia unui număr mai mare de spermatozoizi Y.

Incertitudinile ar putea fi rezolvate experimental. Ellen Lane a pornit de la un fapt binecunoscut şi anume de la premisa că femeile cu anumite tulburări psihice nasc mai multe fete decît băieţi. Nu cumva deviaţia este produsă de o substanţă toxică care apare în organismul matern ? Întrebarea era firească. Se poate însă la fel de bine ca modificarea să fie rezultatul stress-ului pe care îl suferă permanent produsul de concepţie. Pentru a verifica această presupunere, Lane a făcut o experienţă interesantă. A obligat 12 femele de şobolan să trăiască 4 ore pe zi, timp de 7 zile, în cuşti mici care restrîng considerabil posibilităţile de mişcare. O asemenea „viaţă" este puternic stressantă şi produce foarte rapid ulcere. După expirarea celor 7 zile, femelele au fost lăsate să se încrucişeze. Au născut, în acord cu premisele, 38 de masculi şi 68 de femele, în timp ce în seria martor au apărut ceva mai mulţi masculi (72) decît femele (70). Deficitul marcat în masculi explică şi diferenţa de fertilitate dintre cele două serii. S-a desprins concluzia că embrionii masculi sînt mai puţin rezistenţi în medii neadecvate.

Concluziile nu pot fi generalizate, dar ar aduce cîteva lămuriri asupra deviaţiilor raportului dintre sexe în condiţii de mediu nefavorabile.

Conchidem, aşadar, că nu ştim aproape nimic despre factorii care condiţionează raportul între sexe.

Am început însă să bănuim de ce.

În unele familii se nasc mai multe fete decît băieţi, iar în altele mai mulţi băieţi decît fete. Şi, mai ciudat, era că nu de puţine ori s-au raportat familii cu zece sau chiar mai mulţi copii, toţi de acelaşi sex.

S-au dat şi explicaţii. Excesul moderat de băieţi sau de fete poate fi consecinţa hazardului. Fireşte, întîmplarea singură explică uneori şi existenţa marilor familii care au numai băieţi sau numai fete. Dar nu întotdeauna. Prezenţa unei mutaţii letale, recesive, pe unul dintre cromozomii *X*, duce la eliminarea tuturor embrionilor masculini. Rezultatul : se vor naşte numai fete.

O consecinţă similară o va avea şi apariţia unei mutaţii letale pe *Y*. Cercetarea, prin fluorescenţă, a raportului dintre numărul spermatozoizilor *X* şi *Y* a relevat un aspect oarecum neaşteptat. 6% dintre bărbaţi au mai mulţi spermatozoizi *X* decît *Y*, iar un procent similar au mai mulţi Y. (W. L. Quinlivan şi H. Sullivan, 1974). Disproporţia poate fi extrem de mare. S-a întîlnit un bărbat la care 84% dintre spermatozoizi erau *X*. El a avut numai fete. Nu se ştie de ce. Indiferent însă de mecanism, se înţelege că existenţa familiilor cu mai mulţi copii de acelaşi sex nu este un fenomen întîmplător.

O CALE FIREASCĂ

F. Benendo, un ginecolog polonez, a reexaminat o idee extrem de veche, relaţia dintre ziua ovulaţiei şi cea a raportului sexual fecundant, şi a remarcat un fenomen interesant : existenţa unei relaţii între ziua în care a avut loc actul din care va rezulta copilul şi sexul copilului. Dacă actul s-a realizat cu cîteva zile înaintea ovulaţiei — a expluzării ovulului din ovar —, a rezultat un număr majoritar de fete ; dacă actul a fost mai mult sau mai puţin sincron cu ovulaţia s-au născut îndeosebi băieţi. Benendo a avansat şi o explicaţie. După părerea lui, în determinarea sexului, pe lîngă natura cromozomului de sex din spermatozoid mai intervin şi factori locali : aciditatea mucusului vaginal şi a mucusului din colul uterin, precum şi dimensiunile spermatozoidului. În momentul eliminării

celulelor germinale, ar începe o adevărată cursă contra timp. Din start pornesc „tare" spermatozoizii Y. Ajung în trompe, dar negăsind nici un ovul, degenerează. Dacă ovulaţia este tardivă, vin din urmă, mai încet, spermatozoizii X. Vin însă oportun. Şi astfel s-ar naşte mai multe fete. S-au citat şi alte observaţii în sprijinul acestei metode. Cele ale lui B. Séguy (1975) care susţinea că prin realizarea actului fecundant în funcţie de ziua ovulaţiei, 88% dintre părinţi au avut copilul dorit.

Şi totuşi... cele mai multe cercetări consacrate acestei teme au demonstrat că nu există nici o relaţie între momentul fecundaţiei şi sexul copilului.

SEPARAREA SPERMATOZOIZILOR

Nu acesta este drumul. Singura modalitate de a avea descendenţi cu un anumit sex este separarea celor două feluri de spermatozoizi urmată de fecundare artificială.

În zootehnie s-a încercat de mult metoda. În cursul anilor s-au realizat numeroase metode de separare a spermatozoizilor. S-a folosit, de pildă, sedimentarea şi centrifugarea. Se pare că unul dintre primii care a utilizat sedimentarea a fost indianul B.C. Bhattacharya. El a verificat, într-un centru experimental de lîngă Cambridge, o observaţie făcută în ţara sa. Ţăranii credeau că sexul este condiţionat de momentul fecundaţiei. Pentru a naşte viţei (masculi), vacile erau fecundate seara. Sperma era recoltată dimineaţa şi lăsată să sedimenteze. Deoarece spermatozoizii Y ar fi mai puţin grei, ar sedimenta ultimii. Însămînţarea se face cu fracţiunea cea mai uşoară. Experienţele au eşuat, dar ideea a rămas.

S-a pornit, în continuare, de la faptul că spermatozoizii X conţin cu 3—4% mai mult material genetic decît spermatozoizii Y şi, de aceea, ar avea o gravitate specifică sau/şi un volum mai mare. Ei ar putea fi separaţi prin sedimentare — cum fac şi ţăranii indieni — sau prin centrifugare. Rezultatele au fost contradictorii.

*

În 1933, Koltzoff şi Schröder au crezut că spermatozoizii X şi Y au încărcături electrice deosebite. Pornind de la această ipoteză, Schröder a încercat să separe gameţii

masculini prin electroforeză. Primele rezultate, aparent concludente, au fost publicate două decenii mai tîrziu de M. J. Gordon. El a fecundat iepuroaice cu spermatozoizii migraţi spre polul pozitiv. S-au născut mult mai mulţi masculi decît era de aşteptat. Femelele fecundate cu spermatozoizi migraţi spre celălalt pol au născut îndeosebi pui feminini. De atunci s-au făcut nenumărate alte încercări şi rezultatele sînt discordante. S-ar putea totuşi ca, prin ameliorarea tehnicii, să se obţină constant rezultate satisfăcătoare. Este greu de spus acum dacă ea va permite o separare certă a spermatozoizilor.

*

Kaiser şi colegii lui (1973) au avut alt punct de plecare. Ei ştiau că mobilitatea spermatozoizilor este diferită — spermatozoizii *Y* sînt mai rapizi decît spermatozoizii *X*. N-ar putea constitui viteza de mişcare un criteriu ? Teoretic, premisa este corectă, dar ei n-au găsit o „pistă adecvată de concurs". Ea a fost descoperită, aproape simultan, de R. J. Ecricsson (1973). El a plasat o soluţie de spermă pe o coloană de albumină de ser bovin. Folosind soluţii din ce în ce mai concentrate, echipa lui R. J. Ecrisson (C. M. Longevin, M. Nishino) obţine în ultima soluţie o mare concentrare de spermatozoizi Y (85 %), fapt demonstrat de prezenţa corpusculului *F*. Şi mai importantă a fost observaţia că toţi spermatozoizii erau normali. Formele anormale, prezente obişnuit la toţi indivizii, au dispărut pe parcurs. Ericsson a fost atît de entuziasmat de rezultate, încît a şi înfiinţat o Societate de gametrie în California care, după definitivarea metodei, va furniza zootehnicienilor spermatozoizii doriţi.

Se pare însă că Ericsson s-a cam grăbit. Cercetările de control făcute în alte colţuri ale lumii au fost mai puţin concludente.

*

Lista metodelor utilizate în zootehnie este în continuă creştere. În Anglia s-au testat mai multe metode imunologice. S-a preparat un ser *anti-Y* şi el a fost administrat femelelor de şoareci şi iepure. Într-una dintre cercetări s-a văzut că numărul puilor masculini a scăzut de la 53% în seria de control la 45,4%. Cu toate acestea, rezultatul nu pare o consecinţă a imunizării, ci a întîmplării. S-a

spus, de pildă, că imunizarea este inutilă, deoarece anticorpii formaţi nu pot acţiona asupra spermatozoizilor din tractul genital.

Seria tentativelor este evident mult mai mare. Ne vom opri asupra cîtorva dintre ele, importante prin implicaţiile lor etice.

R. G. Edward şi R. L. Gardner (1967), doi geneticieni englezi, au reuşit încă de acum un deceniu să facă o selecţie a embrionilor de iepure. Curînd după fertilizare, ei au extras oul, au luat cîteva celule şi au studiat cromatina sexuală. Îndepărtarea celulelor n-a afectat structura oului. Reimplantat în uterul mamei, el şi-a continuat evoluţia. Metoda este eficientă, dar extrem de dificilă. De aceea ea nu va intra în practică.

Tot în domeniul zootehnic, Edward a propus o altă soluţie relativ simplă. El propune fecundarea în eprubetă a unui număr oarecare de ovule. După cîtva timp se determină sexul şi se alege embrionul cu sexul dorit. El este transferat apoi în uterul animalului.

Taylor, pe care l-am mai citat, menţiona o metodă utilizată de F. Neumann şi M. Kramer, care a făcut multă vîlvă în lumea embriologilor. Cei doi experimentatori au injectat femelelor însărcinate de şobolan o substanţă cu acţiune antiandrogenă — acetat de ciproteron. Injectarea s-a făcut în perioada de formare a organelor genitale externe. În absenţa hormonilor androgeni, organele genitale se feminizează. După naştere, ei au fost supuşi unei intervenţii chirurgicale, în cursul căreia testiculele au fost înlocuite cu ovare. Neaşteptat, ovarele au funcţionat, iar femelele adulte se comportau ca femele normale. Mai mult, erau recunoscute ca atare de masculi.

Fenomenul era un caracter de excepţie. Foarte probabil este mult prea complicat pentru a deveni o metodă de rutină pentru zootehnicieni şi amelioratori.

După cum se vede, nu se poate predetermina încă sexul. La om se poate însă stabili sexul, cu un mare coeficient de probabilitate sau cu certitudine, în funcţie de tehnica folosită. Metoda este simplă. Se studiază cromatina sexuală în vilozităţile coriale din colul uterin. Dacă formaţiunea caracteristică femeilor este prezentă, embrionul este feminin *(XX)*. Dacă formaţiunea este absentă, embrionul este masculin *(XY)*. Firește, există şi excepţii — băieţii cromatin-pozitivi şi fetele cromatin-negative, dar numărul lor

este neglijabil. Pentru siguranţă este bine să se studieze şi corpusculul *F*. Celulele fetale trec însă şi în circulaţia maternă. De aceea, într-un procent mic din celulele materne va exista, dacă embrionul are un cromozom *Y* şi un corpuscul fluorescent. Nu este simplu şi de aceea metoda n-a pătruns încă printre tehnicile de rutină ale geneticii umane.

Sexul poate fi stabilit cu certitudine în celulele din lichidul amniotic.

În genetica umană, determinarea prenatală a sexului ar putea crea situaţii neprevăzute, cu consecinţe demografice majore. Tema a fost discutată, din multiple unghiuri, de un mare număr de experţi în genetica medicală din S.U.A. Cei mai mulţi dintre specialişti au fost de părere că metoda nu trebuie folosită decît în circumstanţe excepţionale (R. Veylon, 1976).

URMĂRI

Fără nici o îndoială, mai devreme sau mai tîrziu, predeterminarea sexului va deveni una dintre realităţile banale ale biologiei. Din nou genetica umană va fi confruntată cu aceeaşi întrebare : o vom folosi sau nu ? În zootehnie răspunsul este clar : da, şi va avea urmări economice favorabile. Zootehnicienii vor stabili, în fiecare caz în parte, procentul de masculi şi de femele de care au nevoie.

Situaţia este mult mai complicată în biologia umană. Pentru a înţelege consecinţele demografice ale predeterminării sexului, sociologii din mai multe ţări au studiat preferinţele părinţilor. Rezultatele au fost, parţial, cele bănuite. În S.U.A., în R.P. Ungară, în Malaezia şi în Coreea de Sud, mamele preferă băieţii. Dar în timp ce în S.U.A. 49% dintre mame vor băieţi, 32% vor fete şi 19% un număr egal de băieţi şi de fete, în Coreea de sud 95% dintre mame preferă băieţi, 1% vor fete şi 4% băieţi şi fete, iar în Malaezia 68% dintre mame preferă băieţi (Coombs, 1977) [1].

[1] Coombs, L.C., *Preference for sex of children among U.S. couples*, Perspectives, 1977, 9, 6, p. 259.

Nu se ştie însă dacă toţi părinţii vor fi de acord să-şi aleagă sexul viitorilor lor copii. De curînd, sociologii din S.U.A. au întrebat 5 981 de femei : „Credeţi că aţi fi capabile să alegeţi sexul copiilor dumneavoastră ?“ Iată răspunsurile : nu — 46,7% ; da — 38,8% ; nu au nici o părere — 14,5%.

Datele prezentate reflectă punctul de vedere actual al mamelor şi foarte probabil şi al taţilor. Nu ştim cum va evolua în deceniul următor. Oricum, predeterminarea sexului poate antrena un dezechilibru între numărul de femei şi cel de bărbaţi. În ipoteza în care disproporţia ar fi foarte mare, ar fi pusă în joc chiar supravieţuirea speciei. Firește, nu se va ajunge acolo, deoarece predeterminarea sexului nu va intra, cel puţin în viitorul previzibil, în biologia umană.

CAPITOLUL 4

CONTROLUL OULUI

FECUNDAŢIA

Poate că cel mai important moment din viaţa biologică a individului are loc în momentul unirii unui spermatozoid cu un ovul, moment în care se hotărăşte destinul genetic al produsului de concepţie.

Fecundaţia înseamnă fuzionarea a doi gameţi de sex opus — un ovul şi un spermatozoid. Din unirea lor rezultă un zigot, o celulă care, spre deosebire de gameţi, are 46 de cromozomi. De acum încolo toate celulele organismului, cu excepţia celulelor germinale mature, au 46 de cromozomi (la om), cu aproximativ 36 000 de gene, număr uriaş care asigură realizarea unui organism atît de complex, cum este omul. Fiecare gamet este o celulă cu rol bine definit, formată în urma unui proces complicat şi, aproape întotdeauna — surprinzător de exact — în organe specializate.

Testiculele sînt organe cu structură şi funcţie dublă. Ele sînt formate din tuburi seminiferi şi celule interstiţiale. Tuburile produc spermatozoizi. Celulele interstiţiale secretă hormoni androgeni, hormoni care masculinizează produsul de concepţie. Formarea spermatozoizilor durează două luni. În această perioadă, dintr-o celulă „primitivă", diploidă — prin spermatogonie — se vor forma spermatozoizi. Odată definită, celula se concentrează în lumenul tuburilor şi de aici în epididim. Producţia de spermatozoizi începe la pubertate şi poate dura toată viaţa. Dacă prima etapă este relativ uşor de stabilit, a doua are un caracter atît de individual, încît nu poate fi stabilită prin nici un criteriu.

La femeie, gametogeneza începe mult mai devreme decît la bărbat, în ultimele săptămîni ale vieţii intrauterine. Atunci, în ovar există aproximativ un milion de ovocite, celule rezultate din diviziunea ovogoniilor. În acest stadiu

se opresc pînă la pubertate cînd, sub acţiunea unor hormoni specifici, secretaţi de hipofiză, se reia diviziunea celulară şi, la fiecare ciclu, se elimină un ovul. Se pare că eliminarea ovulelor nu se face cu totul la întîmplare. Ar exista o ordine determinată genetic. Fiecare ovocit matur înconjurat de un sac — folicul — ajunge la suprafaţa ovarului. În momentul ovulaţiei, sacul se rupe şi ovulul este prins de pavilionul trompei, unde se decide soarta lui : sau va fi fecundat, deoarece pavilionul este intens populat de spermatozoizi, sau va degenera.

Din numărul masiv de spermatozoizi unul singur pătrunde în ovul — marele cîştigător — care aduce cu el jumătate din patrimoniul genetic al viitorului individ. În ou nu pătrunde decît capul spermatozoidului. Coada se desprinde şi se resoarbe. Fecundaţia declanşează cea de-a doua diviziune meiotică. Oul se divide în două părţi inegale, una care va participa la formarea embrionului şi una mai mică, care va fi expulzată. În ovulul fecundat, cromozomii oului şi ai spermatozoidului rămîn independenţi. Ei se vor divide, iniţial, separat. Dar imediat după aceea vor fuziona. Şi marele joc a început. Zigotul îşi continuă diviziunea şi în acelaşi timp coboară de-a lungul trompei spre uter, unde se fixează.

După nouă luni, lumea va trăi un nou eveniment emoţionant : naşterea unui nou copil şi, sub raport strict genetic, specia noastră va deveni mai bogată.

Pînă foarte recent embrionul era un „mister". Doar de cîteva decenii am reuşit să-i urmărim evoluţia, să înţelegem drumul pe care îl parcurge zigotul pînă la stadiul final. Sigur, multe detalii ne scapă. Ştim, de pildă, foarte puţin despre procesele care controlează ontogeneza. Dincolo de incertitudini, avem numeroase posibilităţi de a controla destinul produsului de concepţie şi, în mod deosebit, concepţia însăşi.

LUNI HORMONI... VINERI ÎNSĂMÎNŢARE ARTIFICIALĂ

Înseminarea artificială la animale, veche de trei decenii, a antrenat o ameliorare substanţială a şeptelului. Şi, ca o consecinţă firească, în multe ţări metoda se utilizează pe scară largă. Ea nu putea fi însă generalizată, deoarece era

imposibil să se controleze întotdeauna ciclul sexual al animalelor. Această dificultate a fost depăşită. S-a realizat o metodă extrem de simplă de sincronizare a ciclurilor întregii turme de animale şi o dată cu aceasta s-a programat şi ziua naşterilor. Avantajelor genetice li se adaugă importante beneficii economice.

Dar iată tehnica. Dacă se administrează substanţe de tip progestativ animalelor, ciclurile sexuale se opresc. Este suficient să se elimine sursa hormonală şi ciclurile reapar. Metoda prezintă însă şi un inconvenient — reduce fertilitatea cu 15—20%. Dezavantajul a fost însă eliminat, datorită descoperirii unor substanţe care acţionează direct asupra ovarului, la începutul ciclului. Prin combinarea acestor substanţe se sincronizează ciclul animalelor fără scăderea fertilităţii. Şi astfel a început planificarea zilei de naştere a mieilor — luni se introduce progesteronul, 10 zile mai tîrziu este eliminat (implantul), iar două zile după aceea are loc însămînţarea artificială. După exact 5 luni, 90% dintre oi nasc.

OUL DE BROASCĂ PRODUCE HEMOGLOBINĂ DE IEPURE

Este uluitor cît de similară este structura genetică a tuturor fiinţelor. Ceea ce le deosebeşte este numărul de gene şi, evident, succesiunea lor, în speciile apropiate filogenetic. Restul aparatului genetic, tot ceea ce contribuie la sinteza proteinelor, pare să aibă aceeaşi compoziţie şi să funcţioneze după aceleaşi legi. Descoperirea acestei unităţi de structură constituie unul dintre acele mari evenimente ştiinţifice care lasă urme adînci în gîndirea biologică şi, mai mult, care deschide noi perspective controlului eredităţii.

Gurdon anunţase că genele pot fi reactivate. El nu ştia, probabil, atunci, cînd a efectuat primele transplante de nucleu, că experienţele lui vor fi punctul de plecare al unora dintre cele mai interesante cercetări ale acestui deceniu.

Ce se întîmplă, s-a întrebat Ch. Lane (1971), dacă se injectează *ARN*-mesager specific, extras din celulele unei specii în celulele altei specii ? Vor începe ele să sintetizeze o substanţă nouă, conform mesajului adus de *ARN* ? Da,

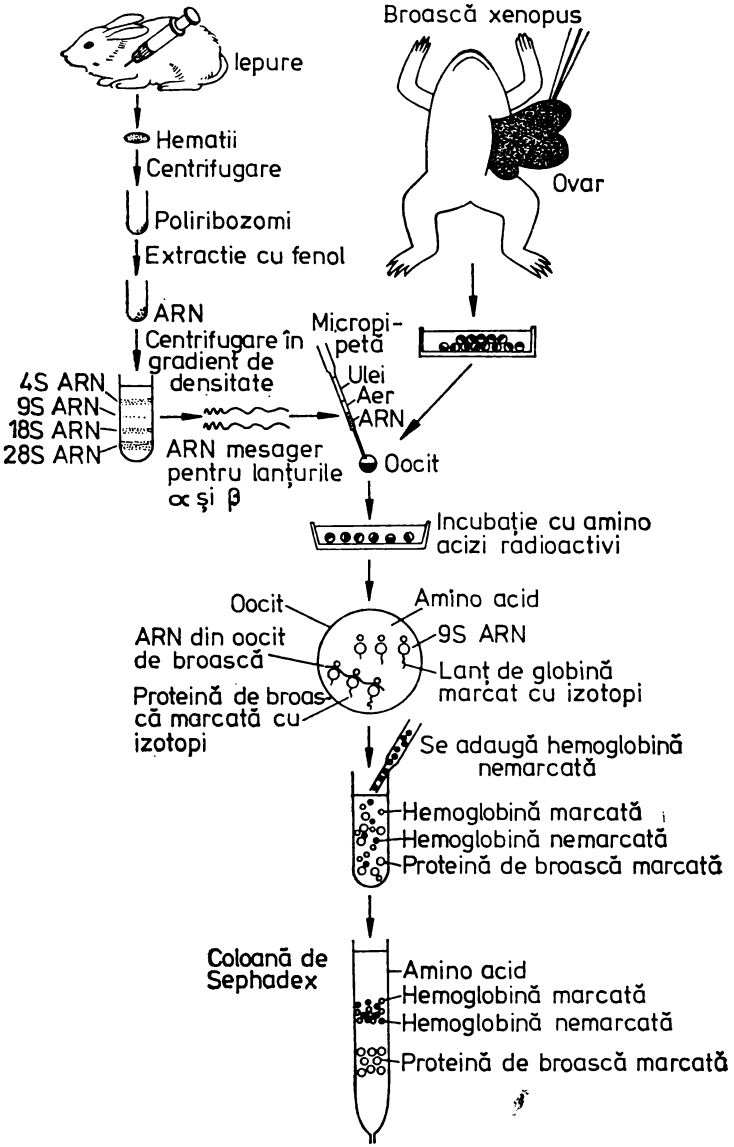


Fig. 20. Oocitul de broască este capabil să sintetizeze hemoglobină de iepure, dacă are ARN*m* specific, (după Lane, 1976).

indiferent dacă noul *ARN* asigură sinteza hemoglobinei sau a veninului de albină și dacă gazda este șoarecele sau iepurele.

Lane și colegii lui au folosit drept gazdă ovulele sau oocitele (precursorii ovulelor) broaștei sud-africane *Xenopus laevis,* despre care am mai amintit. Alegerea n-a fost întîmplătoare. Ovulele sînt enorme, au un diametru care depășește 1 mm, sînt ușor de obținut și rezistă injectării unei cantități de lichid egală cu 5% din volumul ei. În aceste celule au introdus *ARN*-ul mesager al globinei — componentul proteic al hemoglobinei. *ARN*-ul a fost extras din celule roșii ale iepurelui. Și ovulul a început să producă hemoglobină (fig. 20). A apărut prima întrebare. „Mașinăria" ovulului a produs hemoglobină de iepure sau a pus în funcțiune, mult mai devreme, genele care asigură sinteza propriei sale hemoglobine ? Răspunsul a fost clar. Hemoglobina aparținea iepurelui. Experiențele au fost reluate cu *ARN* extras din hematiile curcanului și ale șoarecelui. Ovulul a sintetizat hemoglobină de curcan și de șoarece. Este cert „mașinăria ovulului poate asigura translația informației biologice conținută în *ARN*-ul mesager al unor celule înalt specializate ca hematiile de iepure, curcan sau șoarece" (Ch. Lane, 1976). S-a conchis apoi că cel puțin o parte din aparatul de translație al ovulului nu are specificitate de celulă.

Cercetările au continuat. Lane a vrut să vadă dacă oocitele broaștei sînt capabile să acționeze după ordinele unui *ARN* extras dintr-o specie aparținînd unui filum diferit. S-au purificat *ARN*-ul care asigură sinteza melitinei, a toxinei secretată de albine. De fapt, albinele produc inițial promelitina, un polipeptid de 34 de aminoacizi din care rezultă, prin clivaj, melitina. Apariția toxinei în ovocit ar fi demonstrat, dincolo de orice îndoială, că celulele pot produce orice substanță, dacă au informația adecvată. Și așa s-a întîmplat. Din ovocit s-a izolat o substanță a cărei succesiune de aminoacizi era identică cu cea a promelitinei. Era firesc să fie așa, deoarece ovocitul nu are enzima care clivează promelitina (fig. 21).

Numeroase alte cercetări au ajuns la concluzia că ovocitul asigură translația oricărui *ARN*-mesager, cu condiția să aparțină unui organism eucariot (al cărui nucleu este înconjurat de o membrană). Nu numai oocitul, ci, după cum

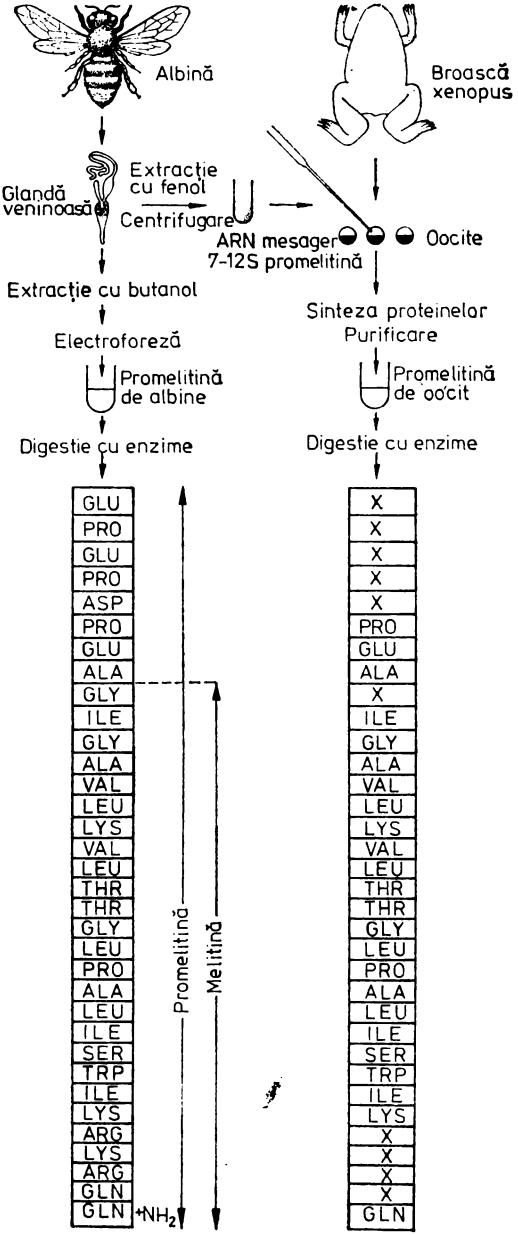


Fig. 21. Oocitul de broască produce promelitină în prezența ARN*m* specific (după Lane, 1976).

se pare, toate celulele sau multe dintre ele au aceeaşi capacitate.

Şi mai surprinzătoare a fost observaţia următoare. În oocitele broaştei s-a introdus *ARN*-mesager pentru globină, extras din hematiile iepurelui sau şoarecelui. Oul a fost fecundat şi din el s-a dezvoltat un mormoloc. În muşchii animalului s-a studiat prezenţa hemoglobinei de iepure şi şoarece. Infirmîndu-se toate aşteptările, mormolocul păstrează capacitatea de a produce hemoglobina străină. Nu există încă nici o explicaţie a acestui fenomen.

Metoda lui Lane va fi larg utilizată în genetică pentru descifrarea unora dintre aspectele încă neclare ale sintezei proteinelor. Concluziile vor constitui un nou argument în sprijinul ideii că selecţia naturală a experimentat pînă în momentul în care a găsit o soluţie eficientă. Atunci a „înghe-ţat-o", şi soluţia a devenit o proprietate a tuturor organismelor. Va oferi ea şi inedite posibilităţi pentru controlul embrionului ? Teoretic, în orice ou se va putea injecta orice *ARN*-mesager şi oul va produce substanţe pe care în mod normal nu le sintetizează sau care apar mai tîrziu în cursul evoluţiei individuale. În acest fel se vor modifica fundamental caracteristicile viitorului organism. Probabil că zootehnicienii şi agronomii de mîine vor obţine organisme necunoscute. Dar s-ar putea la fel de bine ca pe aceeaşi cale să se corecteze defectele genetice. De pildă, de ce nu s-ar încerca injectarea *ARN*-ului mesager pentru hemoglobină în embrionii, sau eventual mai tîrziu la copiii, cu o hemoglobină anormală ? S-ar putea ca *ARN*-ul să fie folosit şi pentru ameliorarea funcţiilor psihice. De asemenea, introducerea aceleiaşi substanţe în bacterii ar putea transforma microorganismele în uzine de enzime, hormoni. Ceea ce realizează ingineria genetică pe o cale complicată, poate fi considerabil simplificat, dacă, bineînţeles, se pune la punct o metodă pentru sinteza industrială a *ARN*-ului mesager.

ŞORECII ALOFENICI

Oare evoluţia individuală, morfologică şi biochimică, aşa cum există, este singura posibilă ? Nu cumva rămîn căi pe care evoluţia nu le-a explorat niciodată, dar care ar putea fi la fel de fecunde, dacă nu cumva mai fecunde,

pentru controlul ontogenezei ? A. Tarkowski şi Beatrice Mintz, independent, au mers pe un drum cu totul nou. Ei au luat două ouă fecundate, în primele stadii de diviziune, de la doi şoareci diferiţi şi, după ce le-au pus în mediu de cultură, au adăugat o enzimă — pronaza — care a distrus membranele înconjurătoare. Atunci s-a întîmplat un fapt deosebit — celulele embrionare s-au separat şi s-au apropiat unele de altele pentru a constitui o nouă formaţie embrionară. Bineînţeles, ea avea un număr dublu de celule şi, implicit, un volum de două ori mai mare decît al embrionilor de aceeaşi vîrstă. Nimeni nu ştia şi nu ştie de ce celulele fug unele de altele şi ce forţe le unifică. Uimirea creştea. Embrionul a fost transferat în uterul unei mame adoptive pregătită hormonal în prealabil. În noul mediu s-a petrecut un nou fenomen cu totul aparte. Embrionul îşi reduce dimensiunile la cele ale unui embrion normal. Se pare că diminuarea implică un dublu mecanism, reducerea volumului celulelor, pe de o parte, şi eliminarea unor celule, pe de alta. De ce şi care celule, nu se ştie. Embrionul îşi continuă evoluţia normală şi se nasc pui cu totul neobişnuiţi. Deoarece au 4 părinţi, ei sînt un amalgam de celule, ţesuturi şi organe genetic diverse. Sînt adevărate himere animale. Prezintă un amestec de caractere. Dacă părinţii au avut blana de culori deosebite, puii vor avea blana formată dintr-o alternanţă de 34 de benzi, albe şi negre, care se succed regulat din vîrful botului pînă la capătul cozii. Ei par nişte mici zebre (fig. 22). Cele mai ciudate particularităţi le au organele genitale şi gonadele. Ele pot fi masculine, feminine sau intersexuate. Este uşor de înţeles de ce. Dacă cei doi embrioni sînt masculini, gonadele vor fi şi ele masculine şi tractul genital se va diferen-

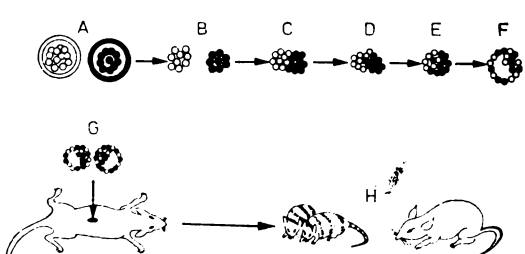


Fig. 22. Şoareci alofenici. (după Şandor, 1974).

ţia ca atare. La fel se va întîmpla şi în cazul în care cei doi embrioni sînt feminini. Fuzionează însă şi embrioni de sexe diferite. Gonadele lor sînt hermafrodite, iar tractul genital anormal. Teoretic, dacă s-ar studia o serie mare, frecvenţa celor trei tipuri ar fi $^1/_4$, $^1/_4$ şi $^2/_4$. Cu toate acestea, puii hermafroditi sînt mai rari decît se aştepta. Se presupune că fenomenul s-ar datora unei eliminări preferenţiale a celulelor feminine din gonadă.

Şoarecii *alofenici* sau *tetraparentali* sînt una dintre temele favorite de cercetare ale embriologilor. Ei încearcă însă să obţină o diversitate cît mai mare de pui şi încearcă să înţeleagă cum se formează. Dacă cercetările se vor opri în acest stadiu, biologia teoretică va cîştiga enorm şi totuşi puţin. De ce n-am încerca să obţinem însă hibrizi din specii diferite — plante şi animale pe care istoria vieţii nu le-a cunoscut niciodată ? N-ar fi prima dată cînd s-ar încrucişa exemplare din specii apropiate, dar ar fi prima dată cînd s-ar încrucişa plante şi animale din specii îndepărtate, fiecare cu particularităţi economice valoroase. Biologia va cunoaşte noi specii ciudate.

ŞOARECII TETRAPLOIZI

Animalele sînt diploide, au două seturi cromozomiale, unul matern şi unul patern şi orice variaţie numerică în plus sau în minus are deseori consecinţe dezastruoase. De aceea, probabil, embriologii au ezitat foarte mult timp să creeze animale tetraploide. Tetraploidia este binecunoscută la plante şi sub raport evolutiv nu este o noutate. Dar de ce animale tetraploide ? Pentru că ele ar prezenta, ipotetic, numeroase avantaje. Avînd 4 gene pe un locus dat, ar fi mai puternice, mai rezistente. Puţini credeau într-o asemenea presupunere. Dacă evoluţia a „preferat" organismele diploide, atunci ea constituie, cel puţin în lumea animalelor, cea mai bună soluţie. Animalele tetraploide n-ar prezenta nici un interes practic. Concluzia era pripită. Chiar dacă am reuşi să înţelegem mai bine dozajul genic, diferenţierea sexuală sau mecanismul meiozei şi-ar fi suficient. Plecînd de la aceste premise, aparent modeste, M. H. L. Snow a încercat să obţină şoareci tetraploizi. Şi a reuşit, cu ajutorul unei metode neobişnuite. Embrionul de şoarece în stadiul de două celule a fost cultivat într-un mediu care

conţinea o substanţă capabilă să împiedice diviziunea celulară, fără să influenţeze diviziunea nucleului. Transferat într-un mediu obişnuit, embrionul îşi reia diviziunea. Dar... celulele sînt tetraploide şi rămîn ca atare. Din motive necunoscute, nici o celulă nu se reîntoarce la diploidie. Experienţa nu s-a terminat. Embrionii sînt transferaţi în uterul unor femele şi o parte îşi continuă drumul. Se nasc pui normali, cu o singură particularitate, sînt ceva mai mari decît puii de şoarece obişnuiţi. Una dintre legile evoluţiei a fost sfărîmată. Curînd vor putea fi realizate animale tetraploide în toate laboratoarele de genetică !

TRANSFERUL... NUCLEULUI

Transplantul de nucleu nu este deosebit de dificil de realizat. Dar, dacă se poate transplanta nucleul, nu s-ar putea transforma doar un număr oarecare de cromozomi ? Realizarea acestui deziderat ar avea consecinţe aproape inimaginabile. Am putea pur şi simplu să ne substituim evoluţiei ; am obţine specii hibride de plante şi animale cu calităţi necunoscute acum ; am putea transforma parţial organismele, eliminînd caractere neavantajoase — din punctul nostru de vedere — şi asigurîndu-le particularităţi pe care speciile nu le-au experimentat niciodată. Sigur, înainte de a trece hotarul care desparte dorinţa de experiment, va trebui să ştim cîte gene, ce funcţie au şi unde sînt localizate în cromozomi.

Să ne întoarcem însă la transferul de cromozomi. Această operaţie s-a realizat de cîţiva ani în laborator. Şi iată experienţa care a marcat începutul unui nou capitol în biologie. *Amlystoma tigrinum* — o salamandră — nu se încrucişează cu *axolotul mexican.* Un genetician a avut ambiţia să obţină hibrizi, pornind de la axoloţii normali şi de la femele-albinos de salamandră, care se găsesc şi în natură. În mod natural, o asemenea încrucişare este imposibilă, cu totul imposibilă. Humphrey, geneticianul despre care vorbeam, a indus hormonal ovulaţia la femelele albinos şi apoi ovulele au fost fecundate artificial cu spermatozoizi de axelot. S-au format numai cîteva ouă, care au început să se dividă, dar embrionii cu anomalii multiple au murit. Humphrey încercase să violeze una dintre legile fundamentale ale vieţii şi, firește eşuase !

Trebuia căutat alt drum, un drum care nu intrase niciodată în vederile naturii. Humphrey l-a găsit. A mers pe calea cunoscută. Dar, în momentul în care embrionii hibrizi erau suficient de dezvoltați i-a sacrificat și a scos numai celulele din care urmau să se diferențieze gonadele și le-a transplantat într-un axelot care suferise aceeași operație. Cu alte cuvinte, Humphrey a transferat numai viitoarele gonade ale unui embrion sortit eliminării. Rezultatul a fost cel sperat. S-au format axoloți normali, cu gonade străine — gonadele hibridului salamandro-axolot. Bineînțeles, gameții erau de tip hibrid. Eforturile au continuat. Prin numeroase încrucișări succesive cu axoloți și prin selecționări ale caracterelor albinos, a obținut, în cele din urmă, o linie axolot, care era homozigotă pentru genele albinos, gene care inițial aparțineau altei specii.

Putem presupune, deci, că la începutul mileniului următor, prin transplantări selective de nucleu și prin transplant de gonade vom putea obține specii cu totul neobișnuite. Cum va arăta, de pildă, ca să intrăm în domeniul literaturii științifico-fantastice, un cimpanzeu cu cîțiva cromozomi de gorilă ? Nu știm dacă un asemenea experiment va avea loc în viitorul apropiat sau în viitorul îndepărtat, dar el demonstrează că evoluția va putea fi dirijată de om.

TRANSFERUL OULUI

La sfîrșitul secolului al XIX-lea și la începutul veacului nostru, W. Heape, de la Universitatea Cambridge, a avut ideea de a transfera ouă fecundate de la un animal la altul. Modelele experimentale au fost iepurii. El a transplantat ouă de la o iepuroaică din rasa *Angora* unei iepuroaice din rasa *Marele belgian*. Și animalul receptor a născut pui din rasa *Angora*. După cîțiva ani de experiențe, fructuoase se pare, el și-a abandonat, fără nici o explicație, cercetările. A urmat o lungă perioadă de liniște. De-abia la începutul deceniului al treilea studiile au fost reluate ca un răspuns la numeroasele solicitări ale zootehniei. Transferul de embrioni a devenit o tehnică curentă douăzeci de ani mai tîrziu. Mai întîi, au fost folosite numai la micile mamifere. Apoi, în jocul experimentărilor au intrat oile, vacile, porcii.

Un ovul fecundat „in vivo" este transferat în uterul unei mame adoptive. Sau se recoltează un ovul, este fecundat „in vitro" şi apoi transplantat. Realitatea este mult mai complicată. Transferul de embrioni a fost generat, printre altele, de dorinţa zootehnicienilor de a obţine dintr-un cuplu cu mare valoare economică, într-un scurt răstimp, cîţi mai mulţi descendenţi. Şi, o dată cu aceasta, s-a conturat prima mare dificultate. Mamiferele mici elimină, la fiecare ovulaţie, mai multe ovule. Mamiferele mari s-au specializat şi produc, periodic, un singur ovul, foarte rar doi, deşi rezervele de ovogonii sînt imense. Trebuia găsit un mijloc de a induce superovulaţia, adică eliberarea simultană a unui număr mare de ovule. El a fost găsit. Este vorba de hormonii hipofizari care controlează gonadele — se şi numesc gonadotrofine, uşor de obţinut din serul iepelor gravide. Cu ajutorul lor, aceeaşi vacă produce simultan cîteva zeci de ovule.

Recoltarea cerea iniţial sacrificarea animalului. Ulterior, s-a descoperit o tehnică simplă care cruţă animalul. La patru sau cinci zile după începutul oestrusului se face o mică incizie abdominală, prin care se introduce o sondă fină spre extremitatea ovariană a trompei. Pe calea vaginală se introduce, sub presiune, o soluţie care împinge ouăle spre extremitatea ei liberă. Aici sînt culese şi imediat după aceea transferate în cavitatea uterină a unui animal receptor. Firește, noua gazdă a fost perfect sincronizată cu donorul. Numai dacă oestrusul a survenit în aceeaşi zi la ambele animale, oul îşi poate continua evoluţia.

Mai există o tehnică, ceva mai complexă, care a dat însă rezultate deosebit de bune. După administrarea gonadotrofinelor, se introduce în cavitatea abdominală a vacii un sistem optic prevăzut cu un mic bisturiu cu ajutorul căruia se poate culege foliculul de pe suprafaţa ovarului. Sacul folicular este spart şi ovocitul liber este transferat într-o soluţie nutritivă, unde îşi termină prima diviziune meiotică. Fecundaţia are loc „in vitro". Realizarea acestei etape a fost o performanţă. A trebuit să se recreeze un mediu propriu fecundării. Se ştia de mult că spermatozoizii nu sînt capabili să fecundeze decît în căile genitale ale femelei. Nu se ştia şi nici nu se ştie foarte bine de ce. Cert este că, dacă în mediul de cultură se adaugă lichid folicular, are loc şi fecundaţia.

Zootehnia a înţeles marile avantaje pe care i le poate oferi transplantul de ovule fecundate. Ea şi-a dat seama că are la dispoziţie un mijloc cu totul excepţional de a reproduce cele mai valoroase exemplare pe care i le-a oferit fie întîmplarea, fie o lungă selecţie artificială. Tot ea a beneficiat de o nouă descoperire a geneticii experimentale şi anume de posibilitatea de a transporta, la distanţă, ouă fecundate, acestea putînd fi fixate în trompele unui animal din altă specie. În 1962, două oi din rasa *Dorper* au dat naştere, în Africa de Sud, la doi miei din rasa *Border Leicester*. Părinţii biologici erau în Anglia, ouăle fecundate au fost transportate în trompele unei iepuroaice, iar mama, cea care a născut puii, n-a părăsit niciodată Africa de Sud. Evenimentul era uluitor. Dintr-o dată zootehnicienii au descoperit că iepurele este un veritabil incubator, capabil să transporte ouăle celor mai utile animale spre colţurile pămîntului. Şi metoda a fost larg utilizată. M. Silvas (1975) reamintea avantajele ştiinţifice şi economice pe care le oferă transplantul de embrioni. Pe lîngă creşterea numărului de descendenţi, transplantul va diminua intervalul între generaţii. O viţea poate deveni donatoare de ovule la vîrsta de numai trei luni. Apoi, se pot verifica relativ rapid calităţile genetice ale unui animal şi se realizează fătări multiple. În sfîrşit, se va diferenţia mai clar rolul eredităţii şi al mediului matern.

Transplantul de embrioni, poate fi, de fapt a şi fost, realizat la om, deoarece, practic, nu există nici o diferenţă biologică fundamentală între reproducerea micilor mamifere şi a omului. Aşa încît, sub raport tehnic, nu există dificultăţi deosebite. Problema este cu totul alta. În ce condiţii va fi utilizată la om ? În puţine împrejurări. În mod deosebit, într-una singură, cînd femeia are ovulaţie, dar fecundaţia nu are loc — trompele sînt blocate — sau are loc, dar uterul este anormal şi ca atare sarcina nu se desfăşoară în condiţii normale.

În 1974, Douglas Bevis a ţinut o comunicare ştiinţifică prin care a anunţat că trăiesc, datorită acestei metode, trei copii şi că ei sînt perfect normali.

Anunţarea acestei neobişnuite realizări a generat o întrebare nouă şi în biologie, şi în justiţie. Al cui este copilul ? Întrebarea nu şi-a găsit un răspuns. De aceea s-a cerut ca transplanturile de embrioni umani să fie oprite,

pînă se va găsi un cadru juridic adecvat şi, mai ales, pînă cînd se vor descifra şi din acest punct de vedere toate consecinţele posibile.

COPII... ÎN LABORATOR ?

Se vorbeşte despre posibilitatea de a obţine copii în laborator. Părinţii ar dona celulele germinale, fecundarea ar avea loc în laborator, iar embrionul s-ar dezvolta într-un mediu artificial. Părinţii ar avea siguranţa că vor avea un copil normal, deoarece embrionul va fi investigat genetic. Bineînţeles, se va preciza şi sexul. S-ar putea ca această etapă să fie de prisos, deoarece fecundaţia se va face cu spermatozoizi *X* sau *Y*, în conformitate cu dorinţa părinţilor.

Cînd Aldous Huxley descria, acum cîteva decenii, „uzina de copii", nimeni sau aproape nimeni nu credea într-o asemenea posibilitate. Anii au trecut. Fecundaţia „in vitro" este o tehnică curentă la animale, iar embrionii se pot dezvolta în afara mediului matern o scurtă perioadă. Şoarecii trăiesc pînă în momentul în care inima începe să bată. Apoi mor. Supravieţuirea lor depinde de existenţa unei placente similară cu cea naturală. Este necesar, deci, şi de aceasta va depinde succesul cercetărilor viitoare, să se realizeze o placentă artificială. Primele experienţe s-au şi făcut, dar placentele artificiale actuale sînt departe de a întruni calităţile placentelor naturale. Înainte de a pune la punct o asemenea placentă, va trebui înţeles modul cum se realizează schimburile gazoase, solide şi lichide între embrion şi mamă. Este o sarcină greu de împlinit deocamdată. Dar nimeni nu se mai îndoieşte că o asemenea placentă va fi realizată cîndva. Este numai o problemă de timp.

EMBRIONI PENTRU POSTERITATE

Numeroase specii sînt pe cale de dispariţie ; o secetă înspăimîntătoare distruge zone întinse, rezervaţii unice ; într-un colţ al lumii au apărut animale cu mare valoare economică şi noua rasă sau specie trebuie înmulţită rapid.

Am enumerat cîteva dintre motivele pentru care embrionii ar trebui păstrați inactivi zile sau ani și treziți la viață în momentul oportun. D. G. Whittingham s-a gîndit să-i congeleze. A luat embrioni de șoarece în stadiul de două celule și de opt celule și i-a congelat la —196° și la —296°C. Înghețarea a avut loc foarte lent : 0,4°C pe minut. Crioprotecția a fost asigurată de glicerol. Apoi, după 8 zile, embrionii au fost încălziți din nou, treptat și transferați în uterul unei mame adoptive. Rezultatele au depășit toate așteptările. Dintre cei 2 500 de embrioni congelați la —196°C au supraviețuit mai multe sute. Toți puii născuți erau normali. Zoologii vor prezerva animalele amenințate cu extincția, iar zootehnicienii vor face schimb de embrioni.

BANALA CLONARE

Pentru întreaga lume a biologilor era un adevăr incontestabil că embrionul multor specii nu poate fi decît rezultatul unui eveniment unic și hotărîtor, al fecundației. Fiecare celulă germinală aduce jumătate din materialul genetic al viitorului individ. Prin jocul întîmplării universul ereditar al oului și, deci, și al embrionului, va fi unic. Nu s-ar putea să eliminăm hazardul și să reproducem, să copiem un individ cu toate particularitățile lui ? O asemenea întrebare părea absurdă. Totuși...

Embriologul englez J. B. Gurdon a luat un embrion de broască și i-a îndepărtat nucleul — este de prisos să mai spunem că în acest fel a eliminat tot materialul genetic. Apoi a iradiat ovulul cu raze ultraviolete pentru a inactiva orice urmă din eventualele resturi de nucleu. În locul nucleului inițial a transplantat unul dintr-o celulă somatică — din celulele epiteliale ale intestinului altei broaște. În noul nucleu este înmagazinată întreaga informație ereditară a donorului. Dacă neobișnuita celulă se va dezvolta normal, atunci, teoretic, se va forma o broască identică cu cea care a donat nucleul. Și așa s-a întîmplat. Sub influența factorilor citoplasmatici ai ovulului, nucleul transplantat începe să sintetizeze *ADN* și se divide.

Astfel vom putea reproduce, la infinit, un organism oarecare. Și o vom face în zootehnie. Un singur animal cu calități remarcabile va fi reprodus în nenumărate cópii.

Zootehnicienii vor putea folosi şi o altă cale, la fel de eficientă. Vor separa celulele încă nediferenţiate ale embrionului şi din fiecare celulă vor obţine un individ. În prima eventualitate, vor obţine serii de indivizi identici genetic cu particularităţi cunoscute. În cea de-a doua, ei vor obţinute mai multe cópii ale unui organism cu calităţi necunoscute.

Şi ne întrebăm acum : va fi utilizată vreodată clonarea la om ? Ea ridică întrebări atît de complicate încît, toţi geneticienii sînt de acord că metoda va rămîne întotdeauna în afara biologiei umane.

CAPITOLUL 5

EXPLORAREA CREIERULUI

O DILEMĂ REZOLVATĂ... EREDITATE SAU MEDIU, EREDITATE ŞI MEDIU

În secolul nostru, foarte mult timp s-a crezut că noi sîntem fie rezultatul exclusiv al eredităţii, fie produsul mediului înconjurător.

C. D. Darlington, unul dintre marii geneticieni ai ultimelor decenii, spunea : „Datorită caracterelor înnăscute, noi trăim în lumi diferite chiar dacă trăim unul lîngă altul. Noi vedem lumea cu ochi diferiţi, chiar şi partea aceea pe care o vedem toţi" [1].

Antropologul L. White (1949) apăra, la fel de categoric, un punct de vedere diametral opus. „Dacă analizăm comportamentul uman ajungem la concluzia că noi sîntem în întregime opera civilizaţiei" [2], susţinea el.

Asemenea afirmaţii sînt din ce în ce mai rare în genetica umană contemporană. Aproape toţi geneticienii sînt de acord că astfel de poziţii nu au nici un suport real. *Toate organismele, îndeosebi oamenii, sînt rezultatul unei interacţiuni complexe ereditate-mediu.* Sub raport genetic, mediul are un sens binedefinit. El include toţi factorii care influenţează organismul, oricînd în cursul existenţei sale, din momentul fecundaţiei pînă la moarte. Evident, numărul factorilor de mediu este imens — biologici, fizici, socio-culturali. Este, deci, una dintre marile certitudini ale biologiei noastre că „ceea ce se moşteneşte nu este un caracter particular, ci un potenţial genotipic al organismului de a răspunde la mediul lui. Dezvoltarea unui genotip dat într-o secvenţă dată de circumstanţe mezologice, va

[1] Darlington, C.D., *The Facts of Life,* Allen and Unwin, Londra, 1953.

[2] White, L., The Science of Culture, Srove Press, New York, 1949.

urma un anumit drum. Purtătorii altui univers genetic, în aceleaşi condiţii de mediu, se vor dezvolta cu totul deosebit. Dar, de asemenea, un genotip dat ar putea să se dezvolte diferit în medii diferite" [1] (Th. Dobzhanski, 1968). Tot Dobzhansky afirma că „tot ceea ce facem, tot ceea ce sîntem, se datoreşte eredităţii şi mediului". Şi, bineînţeles, nici n-ar putea fi altfel. Pentru a ilustra acest fenomen voi da totuşi un exemplu din biologia animală. Există unele linii de şoarece care beau preferenţial alcool şi altele care beau întotdeauna apă. S-ar părea că predispoziţia este condiţionată genetic. Dar... transformarea predispoziţiei în obicei este puternic influenţată de exemplul social. Pentru a demonstra interacţiunea ereditate-mediu, Carrie Randell şi David Lester au utilizat o metodă de mult cunoscută în genetica umană : am vrut să vadă ce se întîmplă cu puii născuţi de mame care beau preferenţial alcool, crescuţi de mame adoptive normale. Puii au urmat exemplul mamei.

De la aceste premise pornim cînd vrem să înţelegem universul psihic.

INTELIGENŢA

Toată lumea vorbeşte despre inteligenţă, dar nimeni nu ştie prea bine ce este. Evident, s-au dat şi se dau numeroase definiţii. Am ales cîteva dintre ele : inteligenţa este capacitatea de a gîndi abstract ; este capacitatea de a acţiona eficace în anumite momente (circumstanţe) ; este aptitudinea de a trage un folos dintr-o experienţă.

Fiecare dintre formulări este interesantă. Utilitatea lor pratică este limitată. Aşa cum spunea odată Kretschmer : „Problema este de o complexitate deconcertantă."

Psihologia, pedagogia şi medicina au nevoie de date concrete. Deseori trebuie să se ştie cît de inteligent este un copil. Mai bine spus, vrem să ştim dacă un copil este sau nu normal. Pentru a elucida această întrebare s-au imaginat mai multe teste. Cel mai cunoscut este cel al lui Binet. El foloseşte ca unitate măsurabilă coeficientul de inteligenţă *(C.I.)*. Acesta a fost cantificat de Wechsler.

[1] Dobzhansky, Th., *Perspect.* în Biol. Med., 1968, II, 544.

Ne apropiem de una dintre cele mai profunde întrebări ale biologiei umane : cine condiționează inteligența — ereditatea, mediul sau, așa cum am susținut mai înainte, și ereditatea și mediul ? Fiecare dintre răspunsuri își are partizanii și adversarii lui, deși nu există decît un singur răspuns : ambii factori. Să vedem argumentele.

EREDITATEA

Este un consens că „ereditatea ar explica într-o oarecare măsură diferențele psihologice dintre indivizi. Nu toți oamenii și nu toate familiile au aceleași însușiri naturale. Oamenii moștenesc facultăți intelectuale superioare sau inferioare. Faptul este confirmat de numeroase exemple și nimeni nu-l poate tăgădui" [1] (Klinberg). Care sînt însă dovezile ?

Un argument important, deși nu întotdeauna acceptat fără rezerve, rămîne distribuția coeficientului de inteligență (C. I.) în populațiile umane. Aproape pretutindeni, unde s-a studiat acest aspect, s-a văzut că frecvența coeficientului de inteligență se distribuie gaussian — curba de distribuție are o formă de clopot. La o extremă se situează un procent mic de oameni excepționali (*C. I.*=140). La ceaalaltă extremă se găsește un procent la fel de mic de indivizi handicapați mintal. Majoritatea se plasează în jurul mediei (fig. 23). Că este așa, s-a demonstrat, printre

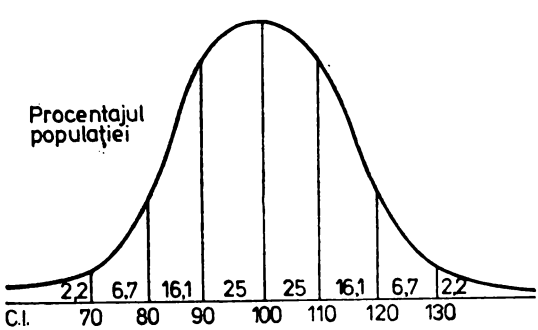


Fig. 23. Distribuția coeficientului de inteligență (după Wechsler).

[1] Klinberg, O., *Race et psychologie*, Cahiers de l'UNESCO, 1961.

altele, prin nivelul şcolar atins de un contingent de tineri francezi : 25% au terminat o facultate, 50% au absolvit o şcoală medie şi 22,4% ştiu doar să citească şi să scrie, fără să fi terminat şcoala elementară (Salvat, 1972) [1].

PĂRINŢI ŞI COPII

În ipoteza în care inteligenţa presupune şi un coeficient ereditar, atunci există o corelaţie între inteligenţa părinţilor şi cea a copiilor. Corelaţia este cu atît mai concludentă, cu cît apare mai timpuriu. Demonstraţia este însă greu de făcut. Coeficientul de corelaţie este de 0,50, pentru copii de 2 ani şi creşte la 0,67 pentru copii de 6 ani. Pentru caracterele somatice — înălţime, greutate — corelaţia dintre părinţi şi copii este la fel de mare.

PĂRINŢI ADOPTIVI ŞI COPII ADOPTAŢI

Studiul comparat al copiilor rămaşi acasă, la părinţii lor biologici, şi al fraţilor lor adoptaţi este o metodă larg utilizată în genetică, pentru diferenţierea efectelor eredităţii de cele ale mediului. Dacă inteligenţa este influenţată îndeosebi de mediu, atunci *C. I.* al copiilor va fi mai apropiat de cel al părinţilor adoptivi. Dacă, dimpotrivă, rolul major revine eredităţii, atunci inteligenţa copiilor va fi mai aproape de cea a părinţilor biologici. Dintre cele cîteva studii consacrate acestei teme, cea mai importantă, făcută în urmă cu cîteva decenii în statul Iowa (S.U.A.), a ajuns la o concluzie oarecum aşteptată. Inteligenţa copiilor este mai aproape de cea a părinţilor naturali. O primă probă că ereditatea ar fi mai importantă decît mediul ! Studiile ulterioare au confirmat aceste date. Mediul participă şi el, dar contribuţia lui nu pare să fie atît de mare cum se credea. Totuşi, copiii adoptaţi au un coeficient de inteligenţă cu aproximativ 10 puncte mai mare decît al fraţilor şi surorilor lor, crescuţi acasă. Fenomenul era aşteptat, deoarece copiii adoptaţi beneficiază de condiţii socio-economice mai bune decît cele pe care le oferă părinţii

[1] Salvat, H., *Inteligenţa, mituri şi realităţi*, Edit. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1972.

naturali. Mai mult, există o corelație între profesiunea părinților și C. I. al copiilor adoptați. Firește, apare o corelație similară și între acești părinți și proprii lor descendenți, așa cum se vede din tabelul care urmează.

Tabel nr. 1. Relația între profesiunea părinților și coeficientul de inteligență al copiilor legitimi și al copiilor adoptați cu referire mai ales la Franța (după Salvat, 1972)

Profesiunea părinților	C.I. *al copiilor adoptați*	C.I. *al copiilor legitimi*
liber profesioniști	113	119
oameni de afaceri	112	118
comercianți, vînzători,		
specialiști	111	107
semispecialiști	109	101
relativ fără specialitate	108	102

GEMENII

Au constituit materialul preferat de stiudiu al psihologilor. Ei au studiat serii mari de gemeni monozigoți și dizigoți. S-a pornit de la premisa că ereditatea și mediul modelează împreună inteligența. Rezultatele au fost cele așteptate. Coeficientul de corelație crește de la 0,53, la frații și surorile obișnuite — care au servit drept serii martor — la 0,63 la gemenii dizigoți și la 0,88, la gemenii monozigoți.

REGRESIUNEA SPRE VALORILE MEDII

Fenomenul a fost descris de acum un secol de către F. Galton. El a arătat că părinții a căror înălțime se situează în afara mediei curbei de distribuție au copii cu valori mijlocii. La fel se întîmplă și cu C. I. Aceasta nu înseamnă că se întîmplă constant așa. Cum remarca G. Wagner, „în realitate, toate grupele — mijlocii, inferi-

oare sau superioare — dau pentru descendenţii lor o dispersiune spre dreapta sau stînga, dar de fiecare dată mai marcată în direcţia centrului decît înspre extremităţi [1]. Curba normală rămîne deci constantă de la o generaţie la alta. Distribuţia este caracteristică tuturor caracterelor poligenice. Consecinţa este uşor de conturat. Părinţii cu coeficient de inteligenţă mare pot avea copii mult mai puţin inteligenţi decît ei, dar pot avea la fel de bine şi urmaşi remarcabili. De asemenea, părinţii cu *C. I.* mic au uneori descendenţi deosebit de valoroşi.

CĂSĂTORIILE CONSAGUINE

Schull şi Neel au demonstrat că descendenţii uniunilor consanguine (veri de gradele I şi II) au un *C. I.* cu 8 puncte mai mic decît al copiilor rezultaţi din părinţi neînrudiţi. Se presupune că diminuarea ar fi urmarea accentuării homozigoţiei (fig. 24).

...ŞI MEDIUL

Mediul participă hotărîtor la edificarea sistemului nervos central şi, implicit, la realizarea *C. I.* Din noianul de informaţii pe care îl avem la dispoziţie, am ales cîteva

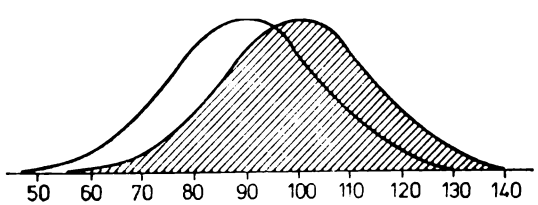


Fig. 24. Efectele căsătoriilor consaguine asupra distribuţiei coeficientului de inteligenţă al copiilor. Comparaţie între distribuţia normală a coeficientului de inteligenţă (suprafaţa haşurată) şi cea a copiilor rezultaţi din uniuni consaguine (după Schull-Neel).

[1] Wagner, G., în *Hexagone*, 1976, 4, 5, I.

semnificative. Vom începe cu cîteva cercetări experimentale.

Rosenzweig, neurofiziolog la Universitatea din Berkely (S.U.A.), a folosit ca material de lucru trei grupe de şoareci, toate trei aparţinînd aceleiaşi linii genetice, şi le-a plasat în medii diferite — unul favorizat, unul normal şi unul defavorizat. Diferenţele dintre ele erau substanţiale. În timp ce animalele care trăiau într-un mediu obişnuit aveau la dispoziţie o cuşcă standard şi hrană permanentă, animalele favorizate aveau o cuşcă mai mare şi variate „jucării". Şoarecii defavorizaţi erau izolaţi într-o cuşcă mică. Rosenzweig a folosit apoi celebrul test al labirintului. Animalele trebuie să găsească şi să reţină drumul cel mai scurt spre o sursă de hrană. Rezultatele erau oarecum previzibile. Animalele crescute în condiţii bune de mediu au învăţat repede drumul. Performanţele animalelor din mediul defavorizat au fost mult mai slabe. Era de asemenea previzibilă şi explicaţia — atît cît se poate da. Animalele favorizate au un creier mai mare, cu o structură mai complexă decît celelalte două grupe. Şi mai interesant a fost faptul că animalele favorizate aveau o cantitate mai mare de acizi nucleici în neuroni. Ei au deci posibilitatea de a sintetiza o cantitate crescută de proteine.

Ameliorările induse de mediu nu sînt permanente. Dacă mediul se deteriorează, creierul începe să sufere. Rosenzweig a remarcat că intensitatea modificărilor este condiţionată de vîrsta la care animalele au fost obligate să-şi schimbe mediul. La animalele tinere care au trăit doar 30 de zile în circumstanţe favorabile, restructurările sînt relativ intense. Dacă transferul se face după 80 de zile, urmările sînt mai puţin importante.

IMPLICAŢII

Înţelegerea corectă a celor două elemente — mediul natural şi ereditatea — are un profund impact social. Este evident că adoptarea unei poziţii exclusiviste ar avea o forţă explozivă. A admite că inteligenţa este condiţionată numai de mediu înseamnă a admite că noi sîntem rezultatul exclusiv al circumstanţelor, ceea ce ar fi profund

eronat. În ultimii ani această poziţie a fost ţinta unor atacuri de o violenţă neobişnuită.

Dar la fel de incorectă este şi considerarea inteligenţei drept expresia exclusivă a unei structuri genetice specifice.

Există o singură explicaţie şi ea trebuie subliniată : *inteligenţa implică şi participarea eredităţii şi a mediului.* Datoria omenirii este să asigure tuturor copiilor condiţii de mediu favorabil, în aşa fel încît fiecare să poată atinge maximum de dezvoltare condiţionat genetic.

EVOLUŢIA INTELIGENŢEI

Teoretic vorbind, *C. I.* al generaţiilor viitoare va rămîne constant, va creşte sau va scădea. Toate cele trei ipoteze au apărători. Valoarea argumentelor aruncate în discuţie este însă inegală.

C. O. Carter pornea de la premisa, incontestabilă, că selecţia naturală a favorizat de-a lungul timpului indivizii cei mai inteligenţi. Şi astfel *C. I.* a crescut continuu. Dovada, indirectă bineînţeles, amplificarea permanentă a capacităţii craniene şi ameliorarea uneltelor. De la o capacitate craniană puţin mai mare decît a gorilei — 600—700 cm^3 — s-a ajuns la 1 400 cm^3, atît cît are omul contemporan. Aceleaşi valori aveau şi primii *Homo sapiens sapiens.* Se pare, deci, că după atingerea unei maxime, craniul n-a mai crescut. Dar, ne întrebăm, ce s-a întîmplat cu inteligenţa ? Se presupune, este unul dintre răspunsuri, a rămas constantă de multe mii de ani. Marile realizări ale neoliticului — agricultura, construcţia în piatră, ţesutul, ceramica şi scrisul — sînt opera unor indivizi remarcabili. Aceste realizări, ţinînd seama de contextul social-economic, în care au apărut, şi de volumul populaţiei sînt comparabile cu oricare dintre marile performanţe ale epocii noastre. Creatorii lor nu erau astfel cu nimic mai prejos spiritelor reprezentative ale civilizaţiei noastre [1].

Conform unei păreri, evoluţia inteligenţei s-ar fi oprit încă din paleoliticul superior. S-a spus, în sprijinul

[1] Carter, C.O., *Human Heredity,* Penguin Books, Londra, 1962.

acestei ipoteze, că făuritorii artei rupestre din Spania sau Franța au lăsat opere egale cu cele ale Renașterii și ale secolelor care i-au urmat. Ipoteza, deși surprinzătoare, este plauzibilă, din acest punct de vedere.

Dacă presupunerea este corectă, să încercăm să explicăm și procesul. Sînt posibile două căi. Inteligența corelată cu volumul cranian n-a mai crescut, deoarece dimensiunile capului la naștere sînt condiționate de valorile bazinului osos al mamei. Pentru a ameliora inteligența, selecția naturală trebuia să acționeze simultan asupra celor două caractere. Și n-a făcut-o. Sau, alternativ, selecția a fost obligată să se oprească după ce a găsit genele care asigură inteligența medie a speciei noastre. Orice ameliorare presupune stabilirea unei noi constituții genetice, proces care reclamă noi tentative și evident noi eșecuri. Probabil îmbunătățirea ar fi cerut un preț prea mare.

Conchidem, deci, că generațiile viitoare nu vor fi mai inteligente decît noi. Cu toate acestea, coeficientul mediu al populațiilor va fi mai mare. Nu este vorba de modificarea limitelor stabilite genetic, ci de ameliorarea importantă a condițiilor de mediu. Astfel, mereu mai mulți oameni se vor apropia de plafonul lor stabilit genetic. O cercetare făcută în Scoția în 1932 și apoi în 1947, a relevat că valorile medii ale coeficientului de inteligență au crescut foarte puțin în această perioadă, ca urmare a ameliorării condițiilor mezologice. Așa se întîmplă în circumstanțe normale.

PERSPECTIVE

Fără nici o îndoială, creșterea *C. I.* al populațiilor va constitui una dintre speranțele pe care le așteptăm de la știință. Cum vom acționa, cum vom mări potențialul nostru intelectual ?

S-a sugerat mărirea volumului cranian și implicit al creierului. Neîndoielnic, volumul craniului s-a amplificat considerabil de-a lungul evoluției hominidelor.

La populațiile contemporane, capacitatea craniană oscilează între 1 200 și 1 500 cm^3. Este ceva mai mare la bărbați decît la femei, dar la fiecare sex există variații indi-

viduale importante. Acelaşi fenomen este prezent şi la maimuţe.

Dezvoltarea creierului a antrenat o amplificare şi diversificare a activităţii umane. S-ar părea deci că, mărind creierul, vom obţine o ameliorare a inteligenţei. Problema nu este însă aşa de simplă. După mulţi geneticieni, dimensiunile creierului nu reflectă potenţialul psihic al indivizilor. Este adevărat că unele dintre marile personalităţi ale civilizaţiei noastre au avut o capacitate craniană mare — Ivan Turgheniev — 2 012 cm^3, Bismarck — 1 965 cm^3, Cuvier — 1 830 cm^3 —, dar Anatole France a avut o capacitate craniană foarte mică. Ar fi însă eronat să afirmăm că valoarea nu are nici o semnificaţie. S-ar putea ca indivizii cu un creier mare să aibă mai multe şanse de a avea un *C. I.* mare, dacă beneficiază de condiţii de mediu adecvate. Nu este însă o condiţie indispensabilă.

Oricum, cercetările făcute la diverse specii de animale au relevat faptul că viteza de învăţare şi capacitatea de memorizare sînt mai mari la animalele cu creier mai dezvoltat — la şobolan faţă de şoarece, la cal faţă de măgar. B. Rensch, care a relatat aceste fapte, crede că memoria ar fi totuşi proporţională cu volumul creierului.

Analizînd faptele, putem conchide că genetica nu va încerca să mărească creierul. Nu numai pentru că va fi foarte greu, ci pentru că beneficiul va fi minim.

Va încerca însă să amelioreze funcţiile creierului. Este un fapt binecunoscut că, la naştere, creierul are acelaşi număr de celule nervoase pe care îl va avea şi adultul — 10^{11} —, un număr uriaş, şi că fiecare dintre ele va putea stabili contacte cu cel puţin alte 10 000 de celule. Aşa cum remarca R. Lewin, „una dintre marile probleme ale dezvoltării individuale este de a stabili în ce măsură conexiunile dintre celulele nervoase sînt stabilite genetic şi cît de mult depind de experienţa neonatală". Rezolvarea acestei necunoscute va elucida cîteva dintre marile incertitudini ale ştiinţei — de la memorie la educaţie. În orice caz succesele viitoare vor depinde de contribuţiile biochimiei.

Apar şi unele întrebări. Dacă genetica va găsi un mijloc, va fi el accesibil tuturor copiilor sau va figura pe lista secretelor naţionale ? Şi apoi, în aceeaşi ţară, în cea care

a descoperit tehnica, vor beneficia toți copiii ? Răspunsul, deși aparține viitorului, ar trebui să fie în folosul tuturor !

LUMEA GENIILOR

S-a spus că „noile imperii sînt ale spiritului" și această afirmație reflectă convingător poziția lumii contemporane față de inteligență. Ideea a fost reluată în diverse variante. Gîndirea, spunea Chofras, este cel mai prețios capital de care dispune fiecare națiune. Roulhac afirma și el că „potențialul unei națiuni nu rezidă atît de mult în bogățiile ei materiale, în tonele de oțel, de petrol, nici chiar în dolarii ei, ci în imaginația creatoare a savanților și tehnicienilor ei" [1].

Ar fi inutil să mai spunem că materia cenușie a devenit unul dintre cele mai scumpe „bunuri" ale lumii noastre. Ea se cumpără, se apără și, firește, se valorifică pe toate căile posibile. Acum, pretutindeni se caută cele mai eficiente soluții pentru descoperirea supradotaților.

Dar, de fapt, ce înseamnă un supradotat ? Răspunsul este condiționat de criteriul folosit. Singurul acceptabil rămîne, în ciuda tuturor criticilor, coeficientul de inteligență. Spuneam mai înainte că în toate populațiile globului nostru pămîntesc 3% au un *C.I.* mai mare de 130. Ei formează minoritatea dotaților. Un procent foarte mic — 0,1% — au un *C.I.* excepțional de ridicat în jurul lui 180. Aceasta este lumea supradotaților sau a geniilor, acea infimă parte căreia mulți oameni de știință sînt de părere că îi datorăm un procent însemnat din ceea ce înseamnă civilizația noastră.

S-au dat nenumărate definiții geniului. Ch. Buffon spunea că geniu înseamnă o mare răbdare; J. Carlyle susținea că geniul este capacitatea de a fi tulburat de orice ; Bulwer Lytton afirma că geniul este acela care face ceea ce nu are nimeni nevoie, dar care, ulterior, devine indispensabil fiecărui. Ne întrebăm însă : este geniul capacitatea de a

[1] Maximilian C., *Fundamentele biologice și sociale ale inteligenței*, în Forum, *Filosofia și știința*, 1971, nr. I, p. 103.

face lumea inteligibilă ? Uneori da, dar numai uneori. Q. Debray sublinia că supradotaţii nu trebuie confundaţi cu indivizii cu inteligenţă superioară. Cîteodată supradotaţii au calităţi ieşite din comun într-un domeniu limitat. Cînd „evadează" din el, rămîne un anonim. Nu rareori calculatori celebri au fost handicapaţi mintal. Unul dintre ei, J. Buxton (1702—1762) nu ştia să se iscălească şi abia învăţase tabla înmulţirii, dar evalua surprinzător de exact suprafaţa unui teren sau, adus la teatru, a reţinut corect numărul paşilor făcuţi de dansatori. Zacharia Dase, născut în 1824, n-a reuşit niciodată să înveţe matematica. Cu toate acestea calcula logaritmii naturali ai numerelor de la 1 la 100 500.

Au rămas în istorie şi personalităţi complexe care au acoperit cu multă competenţă domenii variate. L. Euler (1707—1783) n-a fost numai un matematician remarcabil. El ştia tot ce ştia secolul lui despre fizică, chimie, zoologie, medicină, literatură greacă şi latină. Ceea ce este şi mai impresionant este faptul că el ştia, pe dinafară, toate cărţile pe care le-a citit vreodată.

Geniul se manifestă uneori de timpuriu. Gauss, marele matematician al secolului trecut, făcea operaţii complexe de la vîrsta de trei ani, iar Ampère, de la patru ani. Bineînţeles, ei nu cunoşteau nici literele, nici cifrele.

Şi în muzică, geniul apare devreme. W. Mozart a început să compună la 5 ani, iar J. Haydn la 6.

Facultăţile neobişnuite se menţin uneori toată viaţa. Celebrul matematician L. Euler şi-a păstrat capacitatea de a se „juca" cu matematica pînă la bătrîneţe. Se cunosc însă destul de mulţi copii excepţionali, care s-au pierdut pe drum. Doi dintre ei, Colburn şi Whateley, după ce, la patru ani, au făcut calcule complicate, au devenit matematicieni slabi.

Capacitatea de a calcula fără să cunoşti cifrele este de neînţeles. Au fost întrebaţi mulţi calculatori fenomenali cum procedează, dar răspunsurile lor au fost variate şi, la rîndul lor, imposibil de explicat. După părerea lui R. Chauvin, ei pot fi împărţiţi în trei grupe : vizuali, auditivi şi tactili (ultimii sînt rari). Primii susţin că văd cifrele formîndu-se în faţa lor, uneori — cum susţine Lindoreau —

înscriindu-se pe o tablă neagră. Auditivii aud o voce care calculează (Inaudi). Aceasta nu-i împiedică ca, între timp, să facă altceva, să discute sau să cînte la flaut. Dintre tactili, cel mai cunoscut este Fleury. În timp ce calcula, degetele lui se mişcau cu o rapiditate extremă. Fiecare deget reprezenta o unitate de calcul. Cîţiva au reuşit să explice felul cum procedează. Ei folosesc metode foarte simple... din punctul lor de vedere. Vom exemplifica — dintr-un volum al lui Chauvin [1]. Astfel, Inaudi descompunea cifrele. De pildă, pentru a înmulţi 834 cu 36 proceda astfel:

$$\begin{aligned} 800 \times 30 &= 24\,000 \\ 800 \times 6 &= 4\,800 \\ 30 \times 36 &= 1\,080 \\ 4 \times 36 &= 144 \\ \hline \text{Total:} \quad & 30\,024 \end{aligned}$$

Alteori, tehnicile sînt mult mai complicate, adevărate invenţii care intră în domeniul geniului.

Se ştie puţin despre „originea" geniului. S-au avansat două ipoteze. Conform uneia dintre ele, geniul ar fi condiţionat ereditar. Este o ipoteză celebră, formulată în secolul trecut de Francis Galton, o personalitate contradictorie, în permanentă efervescenţă creatoare. Într-o lucrare care a suscitat numeroase şi pasionante discuţii, scria: „Asupra eredităţii talentului par să existe remarcabile neînţelegeri. Astfel, se presupune adesea că descendenţii oamenilor remarcabili ar fi proşti... Propriile mele cercetări m-au dus la concluzia diametral opusă. Eu am găsit că talentul se moşteneşte într-o proporţie foarte mare şi că familiile în care toţi membrii sînt talentaţi, sînt mai numeroase decît cele în care există un singur talent" [2]:

Concluzia lui era rezultatul unei cercetări făcute pe 300 de familii, care au produs unul sau mai mulţi oameni remarcabili. În lipsa unui criteriu obiectiv, Galton a inclus oameni de stat, judecători, comandanţi militari, scriitori cunoscuţi şi oameni de ştinţă. În tabelul care urmează au fost reproduse datele lui.

---

[1] Chauvin, R., *Les surdonés*, Stock, Paris, 1975.

[2] Galton, F., *Heredity, Talent and Character*, Mac Millan's Magazine, London, 1865, p. 12.

Tabelul nr. 2. Numărul de rude masculine eminente la 100 de oameni remarcabili din secolul al XIX-lea.

Gradul de rudenie	*Număr de bărbaţi eminenţi*
tată	31
frate	41
fiu	48
unchi	18
nepot	22
bunic	17
nepot	14
văr primar	13
străbunic	3

Din tabel reiese că incidenţa personalităţilor are o concentrare familială mai mare decît cea găsită în populaţia generală — 0,025% — din Anglia secolului trecut. Ca o consecinţă firească, copiii născuţi în familiile în care există o figură importantă a vieţii sociale, ştiinţifice... au mai multe şanse de a deveni ei înşişi personalităţi. Concluziile lui Galton sînt discutabile [1]. Într-o societate cu bariere sociale rigide şi interese de clasă diametral opuse, ascensiunea unui copil depindea într-o mare măsură de poziţia uneia dintre rudele lui apropiate pe scara socială. Dealtminteri, Galton n-a acordat importanţă acestui aspect. Pentru el bagajul genetic al individului era singurul factor determinant al succesului social.

De atunci s-au făcut numeroase cercetări pe aceeaşi temă. Geneticienii din S.U.A. au luat, drept criteriu, prezenţa într-unul din variatele „Who's who" [2]. Şi ei au ajuns la o concluzie oarecum similară. Rezultatele trebuie privite cu rezerve, deoarece dezvoltarea inteligenţei implică un important coeficient mezologic. Apoi succesul într-un domeniu oarecare, chiar în ştiinţă, nu implică neapărat un

[1] Galton, F., *Hereditary Genius*, Mac Millan, London, 1869.

[2] Dicţionare în care sînt prezentate biografiile personalităţilor dintr-un domeniu dat — al ştiinţei, de pildă.

coeficient de inteligență foarte mare. Dar nici nu putem nega participarea eredității [1].

În istoria culturii există cîteva exemple celebre — familia de matematicieni Bernoulli, familiile de muzicieni Bach și Strauss. Printre cele 54 de rude ale lui J.S. Bach, 46 erau muzicieni, iar dintre ei 17 erau talentați, unii mai mult, alții mai puțin. Chiar dacă admitem că descendenții tind să aibă profesiunea tatălui, numărul mare de muzicieni sugerează că fenomenul nu este întîmplător.

R. Chauvin reamintea alte exemple [2]. Bidder avea calități excepționale de calculator. Unul dintre frații lui era un matematician remarcabil, iar alt frate, pastor, știa pe dinafară toată Biblia. Bidder a avut doi băieți. Unul s-a remarcat ca matematician.

S-au publicat puține studii asupra gemenilor supradotați. Chauvin vorbea despre doi gemeni monozigoți, care au fost intens studiați în Institutul de psihiatrie al Universității Columbia. Aveau 26 de ani. Coeficientul lor de inteligență era subnormal (60). Ei știau un singur lucru : calendarul de-a lungul a cinci mii de ani — de la 1000 î.e.n. la 4000 e.n. ; știau cu o uluitoare exactitate în ce zi a săptămînii este o dată oarecare : „În ce zi a săptămînii va cădea 15 februarie 2012 ?", „Vineri." „Iar 28 august 1591 ?", „Miercuri." Răspunsurile veneau imediat, fără nici un efort.

Își mai reaminteau extrem de bine toate detaliile vieții lor. De pildă, la 1 aprilie 1966 dimineața a fost frumos, iar după-amiază a fost furtună. Cu aceste excepții, nu știau să numere și nici să calculeze banii. Au fost minuțios examinați, dar toate investigațiile au rămas fără rezultat.

Lumea supradotaților nu prezintă nici o particularitate morfologică. Are însă note de comportament particulare. Un cercetător italian, Lombroso, la sfîrșitul veacului trecut și în zorii secolului nostru, s-a aplecat, asupra acestei teme, încercînd să desluşească elementele comune ale geniului. După părerea lui, fiecare geniu are și o anumită componentă psihologică maladivă. Deseori au epilepsie — Cezar, Dostoievski, Molière, Flaubert, Paganini ; au suferit traumatisme cranio-cerebrale — Talleyrand sau By-

[1] Basarab, M.N., *Medici despre geniu*, Edit. Albatros, București, 1976.

[2] Chauvin, R., *op. cit.*

ron ; au fost bîlbîiți — Virgiliu, Aristotel, Darwin. „Nebunia" geniului se anunță deseori timpuriu. Cu toate acestea, au o longevitate mai mare decît media populației — Sofocle, Tițian, Hippocrate... au trăit peste 90 de ani.

Un alt cercetător, Kretschmer, este mai prudent. El se mărginește să susțină că „bolile mintale", îndeosebi stările psihopatice de graniță, sînt negreșit mai frecvente la oamenii de geniu, cel puțin din anumite grupe, decît în restul populației".

Recent, la noi în țară a apărut o carte [1] care atinge în problematica sa și această problemă a stărilor psihopatologice manifestate mai ales în artă.

Trebuie să recunoaștem, în încheiere, că nu știm prea mult despre factorii ce determină originea geniului. Știm însă că el este un fenomen comun tuturor populațiilor umane. De aceea, marea noastră datorie este să cultivăm toți copiii dotați [2,3]. Worcester spunea, în 1959, că accelerarea educației copiilor este un fel de economie a luminii zilei cu imense avantaje. „Dacă cei mai dotați tineri își încep activitatea cu un an mai devreme, am putea beneficia de cîteva milioane în plus de ani creatori, ani care ar putea însemna enorm pentru dezvoltarea complexă a oricărui stat."

Dar pe noi ne interesează dacă genetica poate genera genii... în serie. Și dacă da, vom avea nevoie de ele ?

S-ar putea ca, într-o zi, să descoperim că geniul este doar o constelație specifică de gene. Nu ne-ar rămîne astfel decît să le transferăm embrionilor din viitoarea noastră „armată de genii" ! Dar, avem noi dreptul să alterăm actuala repartiție a coeficientului de inteligență ? Ne asumăm o dublă responsabilitate, față de viitorul geniu și față de lume. Ar trebui să fim siguri că am introdus genele specifice într-un individ capabil să le exploateze. La ce bun să le inserăm într-un embrion cu o mutație detrimentală? Sub raport tehnic deci, chirurgia genică implică predeterminarea întregului univers genetic al embrionului.

---

[1] Enăchescu Const., *Psihologia activității patoplastice*, Edit. științifică și enciclopedică, București, 1977.

[2] Milcu, Șt. M., în Rev. pedag., București, 1966, 3, 8.

[3] Bejat, M. *Talent, inteligență, creativitate*, Edit. științifică, București, 1970.

Chiar dacă am descoperi calea de a realiza genii în serie, oare va fi nevoie de mai multe genii decît produce întîmplarea ? Şi dacă da, de cîte ? Cine hotărăşte cîţi matematicieni, fizicieni, pictori sau muzicieni are nevoie lumea ? Pe ce criterii ? Apoi, nu cumva ţara sau ţările cu cele mai întinse posibilităţi tehnice vor impune un monopol asupra metodei, cel puţin în etapa iniţială ? În acest fel, decalajul între ţările dezvoltate şi cele în curs de dezvoltare nu se va accentua ?

Prea multe întrebări îşi aşteaptă răspunsul !

O SOLUŢIE SIMPLĂ

De mult se ştie că funcţiunile complexe ale creierului pot fi menţinute — chiar după distrugerea unor porţiuni relativ importante — de zonele rămase intacte. Această observaţie a generat speranţa că noi am putea ameliora potenţialul funcţional al creierului. Nu este o speranţă cu totul nejustificată, deoarece creierul are o deosebită redundanţă. Fenomenul nu poate fi întîmplător. Civilizaţia modernă solicită înmagazinarea unui număr crescînd de informaţii imposibil de acumulat. Putem presupune că în atari circumstanţe, selecţia naturală va favoriza indivizii cu cel mai mare număr de celule nervoase. Dar, pînă la un punct, deoarece rolul selecţiei naturale a scăzut şi va diminua continuu. Pentru a face faţă presiunii informaţionale nu avem decît o singură posibilitate — să folosim mai bine ceea ce avem. Şi este posibil. Din cele 10 miliarde de celule, cîte are creierul, nu utilizăm decît o parte. Afirmaţia este susţinută de numeroase dovezi. Dintre faptele menţionate de neurofiziologii O. Buresová şi J. Bures vom aminti numai una, experimentată la animale :

În mod normal, cele două emisfere ale creierului nu pot funcţiona independent. Totuşi, în condiţii experimentale, după secţionarea lor chirurgicală, informaţiile introduse prin canale senzoriale lateralizate într-o singură emisferă, sînt înamagazinate doar de partea respectivă. Animalele operate pot învăţa însă şi cu cealaltă emisferă. Surprinzător, animalele învaţă probleme deosebite. Astfel, animalele, ca şi bolnavii cu creierul secţionat din diferite motive de boală, pot rezolva simultan două sarcini diferite, chiar conflictuale.

Concluzia este remarcabilă. Există deci posibilitatea ca un ins să-şi dubleze capacitatea operaţională a creierului.

În condiţii normale, repetăm, nu se întîmplă aşa. Se speră însă ca în viitorul mai mult sau mai puţin apropiat, să descoperim o cale de a utiliza la maximum capacitatea celulelor nervoase ale creierului.

MEMORIA

G. Ungar (1973) discuta necesitatea apariţiei memoriei. El remarca corect, că „dacă informaţia ereditară este indispensabilă pentru menţinerea continuităţii vieţii şi pentru dezvoltarea organismelor, informaţia cîştigată le asigură adaptarea la mediu". În condiţiile constante şi limitate ale „supei primitive", în care s-a născut viaţa sau în „oceanul nutritiv" în care a atins maturitatea, reacţiile prevăzute de codul genetic erau, fără îndoială, suficiente pentru a menţine adaptarea şi a asigura supravieţuirea. Totuşi, pe măsură ce organismele s-au aventurat spre habitaturi noi, mai puţin protejate, reacţiile stereotipe, programate genetic, s-au dovedit insuficiente. Probabil că posibilitatea unei ucenicii individuale este, ca şi constanţa mediului interior, descoperită de Claude Bernard, una dintre condiţiile „vieţii libere". Această posibilitate implică un mecanism pentru conservarea informaţiei cîştigate, dezvoltarea memoriei.

Apariţia ei reclamă prezenţa unui sistem nervos suficient de dezvoltat.

Despre mecanismele intime ale memoriei ştim însă puţin. Ştim că nu poate fi separată de fenomenele nervoase. Se fac însă nenumărate tentative pentru a-i descoperi suportul molecular. Este un fapt bine stabilit că informaţia primită lasă o urmă, o engramă. Unde ? În regiuni specializate ale creierului sau în zone întinse ? De nenumărate ori neurofiziologii au afirmat că au reuşit să localizeze memoria. Şi de fiecare dată presupunerile lor au fost infirmate. Au rămas numai cîteva adevăruri. O informaţie recepţionată trebuie prelucrată în sistemul nervos. Dovadă, administrarea unui narcotic imediat după învăţarea unui fapt, antrenează perturbări cu atît mai importante cu cît narcoza a intervenit mai timpuriu. S-a demonstrat, apoi, că stocarea informaţiei depinde de intensi-

tatea atenției — este direct proporțională cu gradul de vigilență.

Primele noastre informații importante în această privință le datorăm biologiei moleculare. Ea a sugerat și mai tîrziu a arătat, că anumite informații sînt înmagazinate în molecule cu lanț lung. De ce n-ar fi stocată, la fel, și memoria ? Pentru a verifica ipoteza, H. Hyden, de la Göteborg, a analizat cantitatea și compoziția *ARN*-ului din creierul unor șoareci, supuși în prealabil unui antrenament special și a constatat că cei doi parametri s-au modificat — față de animalele martor. De aici a conchis că depozitarul memoriei ar fi acidul ribonucleic.

Ipoteza a cîștigat teren. Doi tineri studenți de la Universitatea din Texas — R. Thompson și J. V. Connell — au ales ca obiect de studiu un animal mic, al cărui „sistem nervos central" este format doar din 400 de celule — *planaria*. Animalul ales are însă o calitate deosebită — se multiplică prin regenerare.

Experiența era simplă. Animalelor li se creaseră reflexe condiționate. Fiecare planarie era prinsă într-un fascicol luminos. Puțin mai tîrziu, cîteva secunde, urma un șoc electric. Sub influența luminii, planariile se alungeau, iar sub cea a curentului electric se contractau. După o sută de experiențe, numai lumina era capabilă să inducă alungirea animalului. Dacă s-ar fi oprit aici, experiențele celor doi studenți n-ar fi adus nimic nou. Fenomenul era cunoscut de mult. Este adevărat însă că rezultatele cercetărilor precedente nu erau întotdeauna concordante. Thompson și Connell au mers mai departe. Au tăiat planariile în două și, uluiți, au remarcat că reflexul era păstrat de fiecare dintre animalele regenerate, indiferent dacă proveneau din jumătatea cap sau jumătatea coadă. Aici s-au oprit. Experiențele lor, primite inițial cu scepticism, au fost reluate și confirmate. Da, planariile au memorie !

Drumul a fost continuat de W. C. Corning. Avea animalele de experiență și premisa teoretică — ipoteza lui H. Hyden. După ce a creat reflexele condiționate la planarii, le-a secționat și le-a lăsat să se regenereze într-o soluție de ribonuclează, enzimă care distruge acidul ribonucleic. În ipoteza în care memoria este conservată în moleculele de acid ribonucleic, ea dispare. Rezultatele au fost cele așteptate. Planariile regenerate din jumătatea cap

mai răspundeau încă la lumină. Nu şi celelalte. S-au adus şi explicaţii, dar nici una nu era suficient de solidă. Un singur fapt era important — *ARN*-ul este implicat într-un fel oarecare în procesul de memorizare. Dar... nu el este depozitarul, este doar un intermediar. Informaţia ar fi strînsă în proteine specifice.

Concluzia era prea interesantă pentru a fi abandonată uşor. Şi cercetările au continuat. La începutul deceniului trecut se demonstra că *ARN*-ul are un rol similar şi la mamifere. Iată una dintre dovezi. S-au instruit o serie de animale de laborator să-şi caute hrana la declanşarea unui semnal. Animalele au fost sacrificate şi *ARN*-ul din creierul lor a fost injectat altor animale. În urma acestui transfer, animalele şi-au însuşit mai repede „lecţiile". Trebuie subliniat că nu este vorba de un transfer de memorie, în accepţiunea strictă a cuvîntului, ci de un mijloc de a ameliora capacitatea de a stoca şi folosi noi informaţii.

O DISCUTABILĂ SINTEZĂ

La începutul acestui deceniu, întreaga presă relata o experienţă „senzaţională", care părea să revoluţioneze întreaga biologie. Ea aparţinea lui G. Ungar şi echipei sale.

În 1968, el a reuşit să inducă şoarecilor teama de întuneric. În mod obişnuit aceste animale, ca şi cele mai multe rozătoare, evită lumina. Tehnica era simplă. Ori de cîte ori animalele de experienţă încercau să fugă, evident, într-o cutie neagră, erau sancţionate cu un şoc electric. În cele din urmă au învăţat să se retragă într-un adăpost luminat. Apoi le-a sacrificat şi din creierul lor a extras o substanţă pe care a administrat-o unor şoareci normali. Curînd după aceea şi ei au început să prefere lumina (fig. 25).

După cîţiva ani de eforturi, Ungar a reuşit să acumuleze 5 kg de creier de şoarece condiţionat. Din această masă a preparat un peptid mic, constituit doar din 14 aminoacizi. Bineînţeles, substanţa este absentă în creierul animalelor din seria de control. Injectată la şobolani normali induce teama de întuneric. Substanţa a fost numită scotophobină (de la grecescul *skotos* = întuneric şi *phobos* =

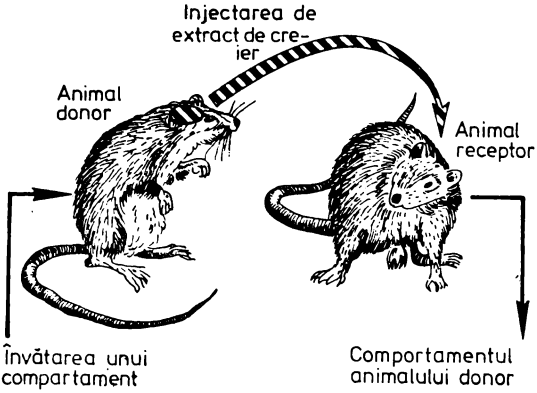


Fig. 25. Învățarea unui comportament. Animalele donor învață ceva care poate fi definit și măsurat. Apoi un preparat din creierul lor este administrat unor animale receptor. Dacă după administrarea extractului, acceptorii prezintă același comportament ca și donorii se poate presupune că ei au primit sub formă chimică aceeași informație pe care au cîștigat-o donorii prin învățare (după Ungar, 1973).

teamă). În scurt timp, scotophobina a fost sintetizată și injectată la mai multe specii de animale. Unele dintre ele au răspuns la fel ca și șoarecii (fig. 26).

Tot el susținea că a reușit să izoleze alte două substanțe, din creierul peștilor roșii învățați să prefere o culoare și să evite alta. Și aceste preferințe ar fi fost transmise altor pești.

Descoperirea a generat numeroase ipoteze asupra memoriei. Conform uneia dintre ele, scotophobina se leagă de un receptor pe suprafața celulei nervoase de unde se desface apoi rapid.

Dar... acestea sînt afirmațiile lui G. Ungar. Ele n-au fost unanim acceptate. În timp ce o parte dintre neurobiologi au văzut în scotophobină o descoperire deosebită, mulți alții au tăcut. O tăcere semnificativă. Să fi fost numai expresia imposibilității de a integra fapte cu totul inedite într-o rețea de concepte științifice ? Să fi fost re-

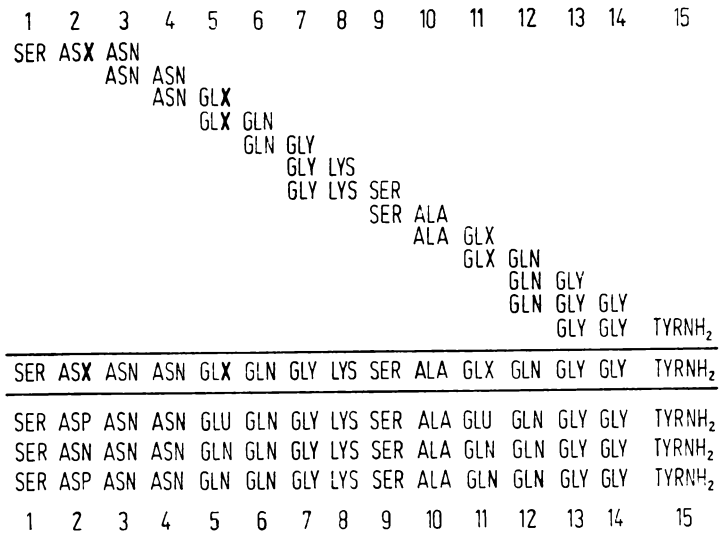


Fig. 26. Secvența amino-acizilor în scotofobină. Peptidul A și B erau doar parțial active. Peptidul D este identic cu scotofobina extrasă din creier (după Ungar, 1973).

zultatul neîncrederii în G. Ungar, experimentatorul care în loc să-și publice rezultatele într-o revistă științifică și apoi să le prezinte marelui public, a început prin a le dezvălui presei ? Abia după aceea, sub presiunea opiniei științifice s-a prezentat în fața colegilor săi.

Se pare că G. Ungar s-a grăbit. Walter Stewart, de la National Institutes of Health din Washington, se îndoiește de specificitatea moleculei. Analizînd metoda de lucru ajunge la concluzia că Ungar s-a înșelat. Nu numai atît. Stewart ridică o întrebare decisivă. Cum știe Ungar că molecula izolată de el acționează specific și nu într-un mod mult mai general ? Există hormoni peptidici care au același efect — induc teama de întuneric. Nu cumva scotophobina este doar unul dintre acești hormoni ? S-au adăugat și alte critici. Chiar metodologia utilizată a fost eronată. Ungar n-a antrenat șoarecii să evite întunericul ; el i-a speriat, pur și simplu. După o singură experiență, animalele învață lecția.

Ungar n-a dat un răspuns satisfăcător.

Se părea că ideea va fi uitată.

Dar la sfîrşitul anului 1974, alţi doi neurofiziologi — C. J. Radclife şi J. W. Shelton, de la Universitatea Baylor din Texas (S.U.A.) — au reluat tema. Ei au antrenat şoareci într-un labirint. Experienţa era simplă. Au lăsat animalele fără apă. Apoi le-au dat drumul într-un labirint la capătul căruia era o ceaşcă cu apă. Cînd antrenamentul s-a terminat, adică atunci cînd animalele au învăţat drumul, au fost ucise şi din creierul lor a fost preparat un extract. Substanţa a fost injectată unor şoareci neantrenaţi. În acelaşi timp, pentru a-şi verifica rezultatele, au administrat altor animale extracte din creierul unor animale neantrenate. Rezultatele par concludente. Şoarecii care au primit extractul de creier al animalelor antrenate au parcurs labirintul în 26 de secunde, în timp ce celorlalte animale le-au trebuit 560 de secunde. Neaşteptat, însă, experienţele au fost reluate într-un labirint nou, toate animalele s-au comportat la fel. Observaţia le-a permis lui Radclife şi Shelton să presupună că extractul oferă informaţii mult mai ample decît s-a bănuit iniţial. Ele aduc şi date asupra structurii specifice a labirintului, folosit ca teren de antrenament.

S-a căutat să se determine şi compoziţia chimică a preparatului. Se pare că el ar fi format din 16—20 de aminoacizi.

Din nou au fost formulate rezerve. Un prudent spunea că nu ar fi înţelept să presupunem că această cercetare va rezolva ceva pentru totdeauna.

Va trebui deci să aşteptăm.

Am prezentat numai un punct de vedere. Nu puţini fiziologi încearcă să dematerializeze memoria, apelînd la conceptele teoriei informaţiei. S-ar putea ca ei să se înşele, s-ar putea ca ipotezele lor să nu fie nimic altceva decît o simplă tentativă de a ocoli greutăţile. Oricum, este sigur că mai multe mecanisme reglează ciclul informaţiei — fixarea, consolidarea, evocarea şi uitarea.

MÎINE...

Avem toate motivele să credem că în secolul următor vom reuşi să ameliorăm considerabil capacitatea noastră de memorizare, vom strînge mult mai multe date, ni le vom reaminti mai prompt şi mai fidel. Va trebui să fie

așa. Astfel, vom face față exploziei informaționale. Nu este însă exclus ca, indiferent de progresele pe care le vom realiza, memoria noastră să nu le poată cuprinde pe toate.

La fel de atrăgătoare pare posibilitatea de a șterge amintirile. Probabil că noi toți avem amintiri pe care vrem să le uităm, de la inadvertențele care ne urmăresc pînă la dispariția unei ființe pe care am iubit-o. Vrem să uităm pentru că acesta este firul firesc al vieții.

Cercetările au început de mult. B. A. Agranoff, de la Universitatea din Michigan, a învățat cîțiva pești roșii să miște un clopoțel ori de cîte ori le era foame. Pentru ștergerea amintirilor a folosit un antibiotic — puromicina. Efectul lui era condiționat de momentul administrației. Dacă era injectat intracranian, înainte de experiment sau imediat după aceea, peștii erau incapabili să învețe. Dimpotrivă, injectat după stabilirea reflexului condiționat, nu mai avea nici un efect. Deoarece puromicina împiedică sinteza proteinelor, explicația este simplă, sau așa părea.

S-au descris și alte substanțe care acționează nu asupra proteinelor, ci asupra *ARN*-ului. Una dintre ele este 8-azaguanina. Ea nu poate fi însă folosită deoarece este eficientă numai în doze toxice.

Deocamdată, nici una dintre cercetări n-a depășit faza experimentală și este greu de spus dacă vor trece și în laboratoarele de biologie umană. Dacă am fi siguri că substanțele de șters amintirile vor acționa selectiv și că ele vor fi utilizate doar pentru rezolvarea unor probleme bine justificate medical, să spunem, întreaga lume științifică ar saluta cu entuziasm orice nouă descoperire. Nimeni nu ne asigură însă că va fi așa.

G. Taylor (1971) a vorbit și despre sinteza amintirilor. Deocamdată este o simplă speculație, dar anii viitori vor demonstra că fenomenul este posibil. Și, teoretic, este. Dacă memoria este codificată în molecule și dacă structura lor va fi descifrată, nimeni nu ne va împiedica să administrăm tuturor informațiile de care au nevoie. Ca să intrăm, deocamdată, în plină literatură științifico-fantastică, presupunem că va veni un moment cînd învățămîntul va fi restructurat. În locul lecțiilor lungi și dificile, elevii vor primi proteine specifice. Iar oamenii de știință, obsedați de pe acum de volumul imens de date noi pe care trebuie să-l parcurgă, vor folosi tablete în care s-au condensat informațiile necesare.

Poate că într-o zi vom găsi uşor comprimate cu lecţii de matematică sau chimie şi, de ce nu, chiar cu ultimele noutăţi din... Poate oamenii secolelor următoare se vor abona la „Progrese în...“ — comprimate moleculare — evident, aşa cum ne abonăm noi la diverse reviste.

ÎNAPOIEREA MINTALĂ

Iată-ne în faţa unei probleme pe marginea căreia se discută de cîteva decenii. Cu totul justificat ! 2—3% dintre toţi copiii sînt handicapaţi mintal. Dintre ei, 0,5—1% vor fi dependenţi social. Ceilalţi sînt educabili şi capabili să exercite o profesiune simplă. Cifrele menţionate mai sus par să fie aceleaşi la toate populaţiile umane.

Înapoierea mintală formează un grup heterogen. Uneori este condiţionată de mediu — leziuni cerebrale, encefalite, incompatibilităţi materno-fetale de *Rh*... Majoritatea, dacă nu cumva marea majoritate, sînt genetice. S-a susţinut chiar că toate înapoierile mintale ar avea această origine. Oricum, numeroase cazuri sînt determinate fie de o singură mutaţie genică, fie poligenic, fie de o anomalie cromozomială oarecare.

Primul mare grup este consecinţa unei singure mutaţii genice. Se cunosc cel puţin 150 de boli determinate de o asemenea tulburare genetică. Imensa lor majoritate sînt recesive autozomale. Urmează apoi cele recesive legate de sex şi abia la urmă cele dominate autozomale.

În urmă cu cîţiva ani s-a calculat procentul mutaţiilor care antrenează şi înapoierea mintală. Cu multă uşurinţă s-a ajuns la concluzia că 18% dintre mutaţiile recesive duc la deficienţă mintală. Doar 1% dintre mutaţiile dominante au acelaşi efect. Firește, bolile monogenice au frecvent caracter familial.

Înapoierile mintale poligenice sînt greu de determinat.

Deosebit de importante sînt deficienţele determinate de anomalii cromozomiale. Ca o regulă generală, aberaţiile autozomale duc la apariţia unui deficit mintal grav. Deseori copiii au şi alte tulburări. În anomaliile gonozomiale, deficitul este mai rar şi mai puţin important. De aceea, cel puţin 10% dintre copiii internaţi în institute

speciale sau în şcoli ajutătoare au o anomalie cromozomială oarecare. În serii constituite din copii cu înapoiere mintală moderată, aberaţiile autozomale sînt rare. În schimb cresc cele ale cromozomilor de sex — creşte incidenţa femeilor *XXX* şi a bărbaţilor *XXY*. Deficitul se accentuează paralel cu creşterea numărului de cromozomi de sex. Astfel, înapoierea mintală este practic constantă la femeile *XXXX* şi *XXXXX*. La fel de interesantă a fost şi observaţia că deficitul mintal este influenţat şi de numărul cromozomilor *Y*. De pildă, un bărbat *XXYY* are un coeficient de inteligenţă mai mic decît unul *XXY*.

Prin aspectul ei dramatic şi prin numeroasele ei consecinţe, înapoierea pune multiple întrebări. Se va ameliora sau nu inteligenţa copilului ; va rămîne un accident sporadic sau doar primul dintr-o serie... ?

Fireşte, s-au dat răspunsuri şi s-au căutat soluţii cu mult înainte de a se cunoaşte geneza tulburării.

În orice caz, genetica este obligată să participe la orice efort care poate reduce frecvenţa tulburării mintale.

Ce vor aduce anii următori în această privinţă ? S-ar putea să se descopere o cale de a determina prezenţa sau absenţa unei viitoare deficienţe mintale din primele săptămîni de viaţă. Rezultatele ar fi remarcabile, indiferent de intensitatea eforturilor necesare.

MULLER VISEAZĂ

Descoperitorul efectului mutagen al razelor roentgen, H.J. Muller, a crezut întotdeauna că frecvenţa bolilor ereditare va creşte considerabil, dincolo de punctul critic care permite supravieţuirea speciei noastre. Nu era, fireşte, nici primul, nici ultimul dintre biologii care credeau că omenirea va dispare într-un „apocalips genetic", ca să-i folosesc expresia. Surprinzător, Muller nu cere să se reducă sursele mutagene sau să se elimine factorii mutageni indispensabili civilizaţiei noastre, ci să se introducă pe scară largă fecundaţia artificială. Donorii ar urma să fie marile spirite ale lumii noastre. Celulele lor germinale ar urma să fie congelate şi utilizate după dispariţia donorilor.

Sugestia lui, în flagrantă contradicție cu principiile morale ale științei, este în totală contradicție și cu concluziile geneticii.

Mai întîi geniul este, în primul rînd, rezultatul unei combinații favorabile și nerepetabile de gene. Apoi, nu este deloc exclus ca fiecare donor să fie purtătorul unor mutații recesive cu efecte detrimentale în formă homozigotă, la fel ca oricare alt reprezentant al speciei noastre. Despre acest lucru am mai vorbit. În sfîrșit, nu se știe cert dacă nu cumva congelarea va antrena apariția unor mutații.

Programul genetic al lui Muller este o utopie, care n-ar fi fost niciodată discutat, dacă autorul ei n-ar fi fost unul dintre pionierii geneticii moderne. Nimeni nu l-a luat în serios, deoarece, așa cum s-a spus de numeroase ori, un program de protecție biologică a populațiilor umane, bazat pe cunoașterea inadecvată a geneticii, poate fi la fel de periculoș, ca și radiațiile ionizante.

O altă „sugestie" a fost avansată de F. Crick, în 1962. Este vorba despre F. Crick, unul dintre descoperitorii structurii elicoidale a *ADN*-ului. Conform „propunerii" lui, numai un număr redus de indivizi ar avea dreptul să se reproducă. Sugestia lui a fost violent criticată. Iată ce scria geneticianul elvețian D. Klein : „Trebuie să regretăm că un om de știință cu un asemenea renume, nu numai că arată o consternantă naivitate, dar nici n-a tras învățăminte, din sinistrele acțiuni naziste, gravate în toate amintirile".

MAREA DISCUȚIE

În 1961 s-a descoperit cu totul întîmplător, un bărbat cu doi cromozomi Y. Observația era greu de interpretat, deoarece purtătorul *Y*-ului suplimentar era normal din punct de vedere biomedical. Se părea că prezența unui *Y* în plus nu are efecte negative.

În 1965, o echipă de citogeneticieni scoțieni urmărea relația dintre cariotipul *XXY* — bărbați cu un cromozom *X* în plus — și înapoiere mintală printre delincvenții instituționalizați. Se presupunea că se va găsi un procent rela-

tiv mare de asemenea bărbaţi. Spre surprinderea echipei, în seriile cercetate exista un procent destul de mare de bărbaţi YY (3,5%). În goană după publicitate, s-a anunţat descoperirea „cromozomului criminalităţii". A urmat, aşa cum era şi firesc, o „maree" de studii, în numeroase colţuri ale lumii. În cele mai multe dintre ele, numărul de bărbaţi YY era superior celui găsit în serii neselecţionate.

În jurul temei, majoră, neîndoielnic, prin implicaţiile ei sociale, morale... s-au strîns specialişti din cele mai variate domenii, iar presa de senzaţie din ţările occidentale au urmărit dezbaterile cu aviditate şi nu întotdeauna cu suficient spirit critic.

Să vedem însă ce se ştie despre bărbaţii YY.

Ca anomalie cromozomială, ca şi alte aberaţii cromozomiale, are o frecvenţă de circa 1,2‰, iar imensa majoritate a bărbaţilor YY sînt aparent normali. Sînt deseori mai înalţi decît media populaţiei, 50% dintre ei au peste 184 cm înălţime — în Marea Britanie numai 10% dintre bărbaţi ating o asemenea înălţime. Coeficientul lor de inteligenţă este, de cele mai multe ori, normal. S-au descris şi bărbaţi YY cu coeficient de inteligenţă ridicat, dar în acelaşi timp, printre delincvenţi procentul de bărbaţi YY este mai mare decît cel aşteptat teoretic.

Se poate oare susţine, pe baza acestor fapte, că bărbaţii YY sînt predispuşi la delicvenţă ?

Din punct de vedere genetic, răspunsul este categoric nu. În acest sens, iată rezultatul unei cercetări făcute la Copenhaga. Witkin şi Mednick au selecţionat 4 558 de bărbaţi înalţi de 184 cm sau mai mult, născuţi între 1944 şi 1947. Toţi cunoşteau scopul cercetării şi toţi au acceptat să coopereze. În final, cei doi geneticieni aveau cariotipul unei serii constituită din 4 139 de bărbaţi. 12 dintre ei erau YY (2,8‰, mai mare decît cea găsită în alte regiuni ale lumii). Studiul a continuat. S-a cercetat trecutul fiecăruia dintre cei 12 YY şi s-a văzut că 5 dintre ei au fost implicaţi într-o acţiune judiciară pentru delicte minore. Delictul cel mai grav — pălmuirea unei femei.

Concluzia este clară : nu există nici o relaţie între prezenţa unui Y suplimentar şi comportamentul antisocial. Concluzia este susţinută şi de rezultatele unor cercetări făcute în Scoţia. Ele au demonstrat că imensa majoritate a bărbaţilor YY sînt perfect integraţi social.

DISPARIȚIA TULBURĂRILOR MINTALE

Există puține capitole atît de neclare în medicină, și poate de aceea atît de controversate, ca acela al tulburărilor mintale.

Tradițional, acest domeniu cuprinde nevrozele, psihozele și bolile psihosomatice. Cele mai impresionante sînt psihozele, acele dereglări profunde ale proceselor mintale, cu un evantai dureros de mare de manifestări clinice.

Dintre ele vom discuta doar schizofrenia. Opțiunea nu este întîmplătoare. Ea este una dintre marile enigme ale medicinii și una dintre temele favorite ale geneticii [1].

Schizofrenia este o boală extrem de veche, poate la fel de veche ca și primele comunități umane. Cert, este cunoscută la toate populațiile, indiferent de gradul lor de civilizație, chiar dacă se pierd în jungla africană sau în pădurile Amazoniei ori în marile metropole ale lumii. Frecvența ei n-a crescut, se pare, în ultimii 50 de ani.

Geneticienii știu mult, și totuși puțin, despre schizofrenie. Știu că se întîlnește la 0,15—1% din populația Europei occidentale și a Statelor Unite. În cîteva populații izolate din Suedia și din Japonia, incidența a ajuns la valori surprinzător de mari. Astfel, în cîteva sate din nordul Suediei, precum și în cîteva sate de munteni din Japonia, 2—3% din întreaga populație are schizofrenie [2].

Este neîndoielnic că apariția bolii implică un important factor ereditar. Așa se explică concordanța ridicată întîlnită în toate grupele de gemeni monozigoți studiate pînă acum. Ea oscilează între 29 și 88%, printre femei, și 23—67%, printre bărbați. În seriile de gemeni dizigoți, concordanța este semnificativ mai mică — sub 10%, printre bărbați, și sub 20%, printre femei. Rata de concordanță dintre gemenii monozigoți și dizigoți variază între 3:1 și 6:1. Concordanța este corelată cu severitatea bolii. Cu cît tulburarea este mai gravă cu atît este mai mare rata de concordanță (70%). Cînd unul dintre gemeni are o formă ușoară, concordanța este relativ mică 20%. Niciodată însă

[1] Pamfil, Ed., Ogodescu D., *Psihozele*, Edit. Facla, Timișoara, 1976.

[2] J. M. Lalouel, *Concentrations locales d'affections héréditaiers* rares, L'Expansion, Paris, 1970.

ea nu ajunge la 100%. Aceasta înseamnă că tulburarea nu apare decît în anumite condiţii de mediu.

O altă temă de cercetare, făcută printre alte ţări şi în Danemarca, se referă la studiul mai multor mii de copii adoptaţi, din care s-au selecţionat cei cu schizofrenie. S-a format şi o serie de control, constituită din copii adoptaţi, dar sănătoşi. Apoi s-a urmărit frecvenţa schizofreniei printre părinţii biologici şi adoptivi ai ambelor grupe de copii. Premisa de la care s-a pornit era clară. Dacă ereditatea este mai importantă decît mediul, atunci frecvenţa bolii va fi mai mare printre părinţii biologici decît printre cei adoptivi ai copiilor schizofrenici şi va fi la fel de mare printre rudele adoptive ale copiilor schizofrenici şi ale copiilor din seria de control. Dacă mediul este mai important, atunci schizofrenia va fi întîlnită mai des printre rudele adoptive decît printre cele biologice ale copiilor schizofrenici. Faptele n-au lăsat nici un dubiu : copiii cu schizofrenie provin deseori din părinţi biologici schizofrenici [1].

Apariţia schizofreniei implică, aşadar, o vulnerabilitate ereditară. După toate probabilităţile, nu este vorba de o singură mutaţie genică, deşi presupunerea a fost susţinută, la adăpostul unor argumente nu lipsite de soliditate, ci mai curînd de o anumită constelaţie nefavorabilă de gene, dublată de circumstanţe mezologice la fel de puţin propice.

Vom continua să plutim în atmosfera neclară a ipotezelor, atîta vreme cît nu se va găsi defectul biochimic primar. Mereu mai mulţi psihiatri şi biochimişti cred că o parte cel puţin, dintre tulburările mintale ar putea fi efectul unei simple erori de metabolism.

Chiar dacă defectul va fi găsit, el nu ne va explica de ce schizofrenia este totuşi frecventă. Răspunsul aparţine geneticii.

Teoretic, există doar două mecanisme care ar putea elucida fenomenul :

— apariţia în fiecare generaţie a unui număr imens de mutaţii genice specifice ;

— heterozigoţii au un avantaj selectiv.

Prima ipoteză este cu totul improbabilă. Cea de-a doua este posibilă. În 1964, Andrew Huxley sugera că heterozigoţii genei pentru schizofrenie rezistă mai bine nenu-

[1] Rosenthal, D., *Genetic Theory and Abnormal Behavior*, McGraw Hill, New York, 1970.

măratelor stressuri ale civilizației noastre. Apoi, mamele heterozigote ar avea un sentiment de protecție mai dezvoltat față de copiii mici, decît mamele normale. Implicit, purtătorii vor avea mai mulți copii, cu mai multe șanse de a supraviețui decît copiii născuți din mame normale.

Ipoteza este interesantă, dar neconvingătoare. Huxley a pornit de la supoziția că schizofrenia este condiționată de o mutație recesivă, premisă cu puține puncte de sprijin. Lipsesc apoi datele demonstrative. Aceasta nu exclude posibilitatea ca purtătorii uneia dintre genele care favorizează tulburarea, să prezinte totuși un anumit avantaj selectiv. N-ar fi exclus ca factorul favorizant să fi fost activ cîndva și să fi dispărut sau, există, dar este greu de descoperit.

Oricum, tratamentul și prevenirea tulburării se înscriu printre preocupările majore ale medicinii.

„MORFINELE" NATURALE

Endorfinele, una dintre cele mai neașteptate descoperiri ale acestui deceniu, ca multe alte mari descoperiri, s-au născut din întîmplare. În 1973, S. Snyder, de la spitalul Johns Hopkins, din Baltimore — S.U.A., a detectat pe suprafața neuronilor o proteină cu funcții necunoscute. Ulterior, s-a văzut că ea nu este decît un receptor natural, prin intermediul căruia celulele reacționează la morfină — este vorba, evident, despre morfinele folosite în medicină. Următoarea întrebare a venit firesc. Dacă neuronii au asemenea structuri, înseamnă că și organismul produce substanțe similare. Și, de fapt, ar trebui să le sintetizeze, ca un mijloc de apărare contra durerii. Altfel este greu de presupus că animalele ar fi reușit să supraviețuiască în medii atît de variate și atît de puțin favorabile.

Ipoteza a fost verificată aproape imediat. În 1975 au fost descoperite primele două endomorfine. De fapt istoria endorfinelor a început în 1965. Atunci C. Hae Li de la Universitatea din San Francisco a descoperit un polipeptid de 31 de aminoacizi. Cînd s-a studiat secvența aminoacizilor s-a observat că ea este doar partea finală a unui polipeptid constituit din 91 de aminoacizi : betalipoproteina. Li n-a bănuit rolul substanței pe care o descoperise. Stabilise

însă că este secretată de glanda hipofiză. S-au identificat apoi alte două endorfine : alpha-endorfinele formate din 16 aminoacizi şi gamma-endorfinele formate din 17 aminoacizi. Şi ele au aceeaşi origine.

În 1975 au fost identificate în creierul uman două lanţuri compuse doar din 5 aminoacizi. Ele nu sînt altceva decît fragmente din beta-endorfine.

Lista nu s-a terminat. Recent s-a identificat alt analgezic natural — anodinina — cu o structură chimică diferită de cea a encefalinelor.

Sîntem în faza întrebărilor. Ştim încă puţin despre endorfine. Ştim că au efecte analgezice. Deosebit de puternice sînt efectele beta-endorfinelor. O cantitate infimă este suficientă pentru a transforma un şobolan într-un animal insensibil la durere. Mai mult, stimularea electrică a anumitor regiuni ale creierului, trunchiul cerebral, substanţa cenuşie ce înconjoară acveductul lui Silvius, sînt suficiente pentru a elimina durerea. Stimularea declanşează eliberarea encefalinelor şi acestea blochează neuronii care intervin în recepţionarea şi transmiterea mesajului dureros. Se pare că la fel acţionează şi acupunctura — stimulează eliberarea endorfinelor, iar acestea acţionează asupra celulelor nervoase care răspund la stimulii dureroşi.

Cu toate acestea, endorfinele ca atare nu vor intra în practica medicală obişnuită, deoarece, ca şi morfinele, provoacă obişnuinţă. Foarte probabil însă, se vor sintetiza substanţe noi, apropiate biochimic de endorfine, care nu vor mai prezenta acest inconvenient major.

În acelaşi timp o echipă de biochimişti a Universităţii din Uppsala (Suedia) au descoperit că lichidul cefalo-rahidian al schizofrenicilor conţine o cantitate anormal de ridicată de endorfine. S-a încercat, aşa cum era de aşteptat, şi acţiunea endorfinelor. Rezultatele sînt contradictorii. S-au relatat cîteva succese spectaculoase, dar foarte scurte.

*

Un optimist, S.Y. Yolles, spunea că în viitori 5 sau 10 ani, numărul medicamentelor capabile să acţioneze asupra creierului se vor înmulţi de 100 de ori. Kahn şi Wiener remarcau că descoperirea felului în care intervin în

munca intelectuală compușii existenți în creier, va marca începutul unei noi etape în istoria omenirii. Odată ce vom găsi răspunsul la această întrebare, vom începe nu numai să scriem istoria creierului angajat într-un proces de ucenicie a memorizării, de uitare a gîndirilor și a viselor, ci vom încerca să descoperim, prin cercetări raționale, agenții chimici și medicamentele care ar putea atenua sau controla angoasa schizofrenicilor, pierderile de memorie ale bătrînilor și lipsa de inițiativă a copiilor întîrziați mintal.

CAPITOLUL 6

DRUMURILE EVOLUȚIONISMULUI

La începutul secolului trecut, evoluționismul plutea în aer. La sfîrșitul aceluiași veac, era o certitudine. Începuse cu „Philosophie zoologique" (1809) a lui J.B. Lamarck și culminase cu „Originea speciilor" (1859) a lui Ch. Darwin.

„«Philosophie zoologique» este — scria E. Haekel, în 1868 — prima expunere rezonabilă împinsă strict pînă la ultimele consecințe ale doctrinei genealogice." [1] Fără îndoială așa este.

Sigur, lamarckismul este plin de greșeli. După Lamark, natura a creat spontan numai organismele cele mai inferioare — infuzorii. Apoi, succesiv, au apărut toate celelalte animale. La capătul acestei „scări a naturii" erau mamiferele. Deosebirile dintre specii sînt condiționate de mediul lor ; ceea ce un individ cîștigă sau pierde în cursul vieții sale, transmite descendenților. Iată cum descrie Lamark acest proces : „Dar marile schimbări ale mediului antrenează o schimbare a nevoilor animalelor și asemenea schimbări ale necesităților antrenează, necesar, noi acțiuni. Or, dacă noile nevoi devin constante sau foarte durabile, animalele cîștigă obiceiuri noi, care sînt la fel de durabile ca și nevoile care le-au generat." Este celebra teorie a caracterelor cîștigate, teorie pe care avea s-o îmbrățișeze și Ch. Darwin.

Lamark a fost violent criticat chiar și în cursul vieții lui. Apoi a fost uitat și redescoperit. Cu toate acestea, lamarckismul a rămas pe alocuri, îndeosebi în Franța, pînă

[1] Haekel, E., *Prefață la „Philosophie zoologique"*, Paris, Scheicher, Frères, 1907, p. 1.

destul de recent doctrina cu cei mai mulţi adepţi. A fost nevoie de „explozia" geneticii pentru ca ultimii lamarckişti să dispară din arena ştiinţifică.

REVOLUŢIA DARVINISTĂ

Lewontin (1975), într-o sinteză care, se pare, marchează o nouă etapă în istoria evoluţionismului, încerca să definească „momentul Darwin". El spunea că Darwin „a înlocuit o teorie metafizică cu o teorie materialistă : evoluţia este transformarea variantei între indivizi în variante între grupe" [1].

Cu „Originea speciilor", lucrarea capitală a lui Darwin, începe evoluţionismul modern. Aceasta nu înseamnă că Darwin a descoperit evoluţia. Nu. Ideea circula de mult. Aşa cum reaminteşte G. R. Taylor (1963), în 1813, trei medici — Wells, Prichard şi Lawrence — au emis teoria selecţiei naturale. Tot ei au negat transmiterea caracterelor cîştigate. Lawrence afirma că rasele umane provin din mutaţii. Încetul cu încetul atmosfera ştiinţifică a primei jumătăţi a secolului trecut începe să clocotească de nelinişte. În 1830, G. Lyell publica „Principii de geologie", prima tentativă de a atribui Pămîntului o origine naturală. Aşa cum spunea Taylor, „Lyell i-a făcut cadou lui Darwin timpul, acest timp în cursul căruia se pot elabora lentele procese ale selecţiei naturale" [2]. Nu numai atît. Lyell credea că speciile pot dispare. Puţin mai tîrziu, în 1846, L. Agassiz — unul dintre elevii lui G. Cuvier — demonstra că nordul Europei a fost cîndva acoperit cu gheţari. Numai aşa se explica prezenţa urşilor de peşteră şi a rinocerilor lînoşi în peşterile din Alpi. Ciudată personalitate ! Agassiz a trecut pe lîngă evoluţie şi n-a reuşit s-o înţeleagă. A rămas un creaţionist, dar de o factură aparte. După părerea lui, Dumnezeu a recreat lumea de mai multe ori, dar de fiecare dată a pornit din punctul în care a lăsat-o, „în aşa

[1] Lewontin, R. C., *The Genetic Basis of Evolutionary Change*, Columbia Univ. Press, 1975, p. 346.

[2] Taylor, G. R., *Histoire illustrée de la biologie*, Paris, Hachette, 1963, p. 144.

fel încît a ameliorat progresiv fiinţele, pînă cînd a atins scopul final, omul făcut după imaginea lui Dumnezeu" [1].

În 1859 a apărut, deci, „Originea speciilor", pe un teren pregătit de cîteva decenii de dispute teoretice. Darwin, întors din lunga lui călătorie în jurul lumii, entuziasmat de observaţiile făcute, chinuit de incertitudini, a intuit rolul selecţiei naturale citind lucrarea „Studiul asupra principiilor populaţiei" (1798) a lui Malthus. Era o variantă a unei concepţii emise cu mult înainte de Lawrence. Cert, Darwin a pornit de la Malthus. Aceasta se întîmpla în 1837. Dacă în fiecare generaţie se nasc mai mulţi indivizi decît pot supravieţui, atunci în fiecare moment există o concurenţă între membrii populaţiei. O parte dispar, iar o parte — cum ar putea fi altfel ? — continuă să se înmulţească. Nu cumva, s-a întrebat Darwin, indivizii care supravieţuiesc au anumite caractere — de conformaţie, de funcţionare sau de comportament — care le conferă un avantaj în lupta pentru supravieţuire ? Da... era singurul răspuns posibil. Darwin şi-a continuat raţionamentul. Caracterele avantajoase sînt transmise generaţiei următoare. Şi astfel vor supravieţui preferenţial cei mai avantajaţi. În timp are loc o modificare lentă al cărei rezultat va fi o nouă specie.

Selecţia naturală are rolul marelui judecător. Ea hotărăşte cine va muri şi cine va supravieţui. Ea face exact munca selecţionerului care alege animalele utile. Aşa cum spunea Rostand (1945), „ceea ce în natură înlocuieşte omul este moartea" [2].

După părerea lui Darwin, caracterele avantajoase au o dublă origine. Unele sînt înnăscute ; altele sînt cîştigate de organism sub influenţa condiţiilor de mediu. Darwin n-avea altă opţiune decît să-l urmeze pe Lamarck. Poate că avea dreptate Rostand, cînd spunea că Darwin nu acorda prea multă importanţă genezei diversităţii individuale, „ea era un fapt de experienţă" [3].

1858. Darwin continua să lucreze la „Originea speciilor". Redacta încet, conştient de toate consecinţele pe care

[1] Taylor G. R., *op. cit.*, p. 147.

[2] Rostand J., ***Esquisse d'une histoire de la biologie***, Paris, N.R.F., 1945, p. 144.

[3] Rostand J., *op. cit.*, p. 147.

avea să le aibă ideile lui. Atunci a primit, de la un naturalist aproape necunoscut, Alfred Russel Wallace, un memoriu şocant. Era o sinteză a teoriei darviniste. Ciudată coincidenţă ! Doi oameni, la mii de kilometri unul de altul, ajung la acelaşi rezultat. Amîndoi au plecat de la aceleaşi idei. Iată cîteva rînduri din scrisoarea lui Wallace : „Numărul de animale care mor în fiecare an trebuie să fie imens şi, cum existenţa fiecărui individ depinde de el însuşi, cei mai slabi, adică cei mai tineri, bolnavii, trebuie să dispară, în timp ce cei mai sănătoşi şi cei mai viguroşi, fiind cei mai capabili să-şi procure hrana, sînt singurii care îşi pot prelungi viaţa. Este, cum spuneam, o luptă pentru existenţă, în care fiinţele cele mai puţin perfecte trebuie întotdeauna să moară"... În alt paragraf, Wallace adaugă : „Am arătat că printr-o lege generală — a naturii — anumite varietăţi tind să se îndepărteze din ce în ce mai mult de tipul primitiv, progres căruia nu avem nici un motiv să-i stabilim limite definite. Acest progres cu paşi lenţi în direcţii diverse, întotdeauna inclus şi echilibrat de condiţiile necesare de existenţă poate, credem, fi urmărit destul de departe pentru a explica toate fenomenele prezentate de fiinţe, succesiunea lor şi extincţia lor în trecut şi toate modificările extraordinare de formă, de instinct şi obicei pe care le prezintă." [1]

Darwin a fost uluit. Sub presiunea celor doi prieteni, Lyell şi Hooker, cele două lucrări ; memoriul lui Wallace şi un rezumat dintr-o schiţă scrisă de Darwin în 1844, sînt prezentate împreună la Societatea linnéeană din Londra. Darwin şi-a păstrat prioritatea, iar Wallace a fost fericit că a avut şansa de a fi fost alături de marele său compatriot. „Originea speciilor" a fost primită cu entuziasm şi cu proteste violente. Lîngă el s-au găsit G. Lyell, A. Huxley, E. Haeckel. Paginile evoluţionismului se scriu mereu mai frecvent, mereu mai entuziast. După lungi ezitări, în 1871, Darwin publică „Originea omului şi selecţia sexuală". De fapt, era doar o extindere a ideii fundamentale a evoluţiei, prin care se susţinea că strămoşii omului sînt maimuţele.

A trecut un secol de la apariţia „Originii speciilor". Între concepţia lui, larg explicată, şi în literatura noastră

[1] Rostand J., *op. cit.*, p. 154.

(Botnariuc, 1961) [1] şi concepţiile moderne despre selecţia naturală există diferenţe, de aceea e timpul să analizăm mai lucid semnificaţia cărţii. Nu s-au exagerat oare meritele lui Darwin ? Ideile sînt împărţite.

Taylor (1963), despre care am mai vorbit, este foarte sever în această privinţă. După părerea lui, Darwin :

— „n-a propus teoria evoluţiei. Ea era larg răspîndită de mai mulţi ani şi era admisă de toţi, cu excepţia bisericii şi a claselor pioase" ;

— „n-a descoperit noţiunea de selecţie naturală... ea fusese emisă de Lawrence şi de alţii"... ;

— „n-a demonstrat într-o manieră decisivă că selecţia naturală era agentul evoluţiei...." ;

El a făcut însă sinteza unei mase de informaţii arătînd că :

— „ele erau compatibile cu ideea de evoluţie" ;

— „cea mai mare parte dintre ele erau compatibile cu ideea de selecţie naturală". [2]

G.R. Taylor are parţial dreptate. Dar numai parţial. „Originea speciilor", cu toate lacunele ei, a pus bazele evoluţionismului şi noi trăim încă în conul ei de lumină. Sigur, mecanismul evoluţiei, aşa cum a fost conturat fie în „Originea speciilor", fie mai tîrziu, este, în parte cel puţin, depăşit. N-ar fi oare nedrept să-i cerem lui Darwin să fi elucidat evoluţia, cînd acum avem încă numeroase incertitudini ?

CONTEMPORANUL IGNORAT

În timp ce lumea europeană discuta „Originea speciilor", un obscur călugăr morav, Gregor Mendel, publica într-o revistă anonimă rezultatele unor experienţe care aveau apoi să zguduie biologia. Cercetările lui aduceau răspunsul la multe dintre întrebările pe care le ridica Darwin.

Mendel a avut perspicacitatea de a fi ales exact metoda care îi trebuia — singura care putea aduce informaţiile pe care le aştepta sau le bănuia. Şi a avut răbdarea să urmă-

[1] Botnariuc, N., *Din istoria biologiei generale*, Edit. ştiinţifică, Bucureşti, 1961.

[2] Taylor, G. R., *op. cit.*, p. 178.

rească 8 ani efectele experienţelor lui, capodopere de imaginaţie şi logică.

El a făcut ordine în cel mai misterios cîmp al vieţii, al eredităţii. Prin el a dispărut atmosfera de naivitate care domnea în biologie, prin el în biologie a pătruns rigurozitatea experimentării.

Mendel a impus două legi :

— legea disjuncţiei caracterelor ;

— legea independenţei caracterelor.

Totul pare perfect în experienţele lui Mendel. A încrucişat două plante care se deosebeau doar printr-un singur caracter şi a remarcat că în generaţia următoare reapar în anumite frecvenţe trăsăturile parentale. Există deci două tipuri de celule germinale, iar caracterele sînt independente. Este singura explicaţie posibilă. Chiar dacă se încrucişează plante diferite prin două caractere, rezultatele sînt aceleaşi.

Mendel descompunea universul ereditar în unităţile lui componente. Ceea ce se transmite este — uluitoare idee ! — o serie de caractere, de la unul sau de la celălalt părinte şi nu un ansamblu indivizibil, aşa cum au crezut toţi predecesorii lui.

„Capriciului, care pînă atunci părea caracterul esenţial al eredităţii, i se substituia o regularitate perfectă, previzibilă." [1]

Şi totuşi, matematicianul englez Fischer a arătat că Mendel şi-a corectat rezultatele pentru a obţine valorile pe care le aştepta. Chiar dacă a fost aşa, Mendel a intuit genial modul de transmitere al caracterelor.

Mendel a introdus hazardul în genetică. Numai succesiunea Darwin şi apoi Mendel a făcut ca selecţia naturală să fie considerată factorul major al evoluţiei. Ce s-ar fi întîmplat dacă ar fi apărut întîi Mendel şi dacă, bineînţeles, lucrarea lui ar fi fost acceptată imediat ? Întrebarea şi-a pus-o. A. Jacquard (1975). Răspunsul l-a adus tot el. „Şocul ar fi constat în revelaţia rolului hazardului. Cercetările ar fi scos în relief consecinţele acestei intervenţii şi ar fi arătat că o mare parte din observaţii ar fi fost explicate

[1] Coullery M., *Histoire des sciences biologiques*, în *Histoire de la Nation française*, de *G. Hanotaux*, Plon-Nourrit, Paris, 1924, p. 184.

de ele. Considerarea efectelor selecției naturale ar fi fost, bineînțeles, necesară, dar ca un complement."

Darwin, ca și Lamarck, ca și majoritatea contemporanilor săi, considerau ereditatea caracterelor cîștigate un fapt cert. Prezumția a fost acceptată, ca atare, pînă la sfîrșitul secolului. Atunci, A. Weismann a publicat o teorie de o simplitate derutantă, anume a continuității plasmei germinative. El diferențiază în organism două constituente : soma — celulele corpului —, și germenul — celulele reproducătoare. Cele două formațiuni sînt independente. Era o teorie încărcată de semnificații inedite. Ea implica o concluzie excepțională pentru teoria evoluționistă — caracterele cîștigate nu sînt transmisibile. Din acest moment întreaga biologie înțelegea că modificările ereditare sînt expresia alterărilor germenului.

La începutul secolului al XX-lea, biologia era dominată de trei mari școli :

— neodarvinismul. Asupra acestui termen nu există un consens. De aceea vom adopta punctul de vedere al lui G. G. Simpson (1963). După părerea lui, neodarvinismul a păstrat din darvinism numai selecția naturală. Ea a eliminat toți ceilalți factori, în mod deosebit ereditatea caracterelor dobîndite [1] ;

— neolamarckismul. A pus pe primul plan ereditatea caracterelor cîștigate și a minimalizat sau a exclus importanța selecției naturale și a mutației. El a dispărut ulterior din gîndirea biologică. Totuși, supraviețuirea lui, atît de îndelungată, nu este total nejustificată, privită istoric. Pînă la apariția geneticii moderne era foarte greu de înțeles cum au reușit mutația și selecția să creeze organe atît de complexe, ca ochiul sau creierul. Era nevoie de un salt de gîndire pentru a accepta ceea ce inițial părea improbabil — hazardul. Și, firește, n-a fost ușor. Poate așa se explică apariția unor noi variante neolamarckiste. În Franța, Giard, Bonnier, Houssay sau Wintrebert au promovat — în plină efervescență a geneticii moleculare — teoria lamarckismului chimic. Gena ar semăna cu un anticorp fixat pe cromozom. Ea are menirea de a apăra organismul față de toți agenții agresivi din mediu. Gena „nu mai este agentul

[1] Simpson G. C., *This View of Life. The World of an Evolutionist*, Harcourt, Brace-World Inc., New York, 1963.

eredității, ci instrumentul protoplasmei în ereditate". Și lamarckismul — aceasta este surprinzător — a avut adepți chiar atunci cînd era cert că modificările cîștigate nu pot fi ereditare [1] ;

— mutaționismul consideră că singura cauză a evoluției sînt mutațiile. Mutațiile — termenul este modern — au fost cunoscute și de Darwin și de predecesorii lui. Ei le-au acordat o semnificație minoră. Mutaționismul, ca și neodarvinismul, contesta realitatea caracterelor cîștigate.

Aceste trei teorii erau, în primele două decenii ale secolului, „principalele, dacă nu cumva singurele, alternative de explicație a evoluției. Ele au în comun faptul că sînt naturaliste" [2].

Dar nici neodarvinismul, nici mutaționismul nu sînt suficiente. Oricum, ele nu oferă o explicație satisfăcătoare a evoluției. Pentru neodarviniști, evoluția este produsul succesului reproductiv inegal al indivizilor. Cei care au o structură genetică avantajoasă, au mai mulți copii și, deci, mai multe șanse de a transmite genele favorabile decît cei care n-au aceeași structură. Ea este corectă. Lărgită, în alt context teoretic, rămîne și acum unul dintre factorii majori ai evoluției.

Mutaționismul introduce un punct de vedere nou — hazardul. Mutațiile sînt produsul întîmplării și întîmplarea favorizează evoluția sau eventual extincția. Mutația singură nu generează însă specii noi. Nu poate.

Evoluția mutaționistă este o evoluție fără direcție. Și iată de ce :

— mutațiile cu efecte fenotipice evoluționare sînt evenimente rare. Cele mai multe dintre ele au consecințe minore, dacă ne gîndim la diferențele dintre specii ;

— mutațiile cu consecințe fenotipice sînt de obicei detrimentale ;

— organismul este o unitate integrată. Fiecare sistem metabolic a fost verificat în cursul evoluției și păstrat, de aceea, ca atare. Orice alterare poate să antreneze tulburări biochimice grave și în cele din urmă dispariția organismului ;

---

[1] Théodoridès, J., *Histoire de la biologie*, P.U.F., Paris, 1971, p. 118.

[2] Simpson, G. C., *op. cit.*, p. 16.

— deoarece mutațiile sînt întîmplătoare, ele nu pot asigura singure adaptarea la mediu.

EVOLUȚIONISMUL MODERN

A fost de la început o sinteză. Darwin a adus conceptul de selecție naturală, iar Hugo de Vries pe cel de mutație. De Vries a formulat teoria evoluției prin mutație. Aproape dintr-o dată evoluția se înălța pe un fundament solid de fapte.

La începutul secolului se admitea că evoluția este condiționată de variații continue, de variații discontinue și de selecția naturală. Descoperirea genelor a împins evoluționismul pe căi noi. Se conturau primele metode pentru studiul frecvenței genelor. Fischer (1930), S. Wright (1931) și G. Haldane (1932) au înțeles că evoluția înseamnă schimbarea frecvenței genelor și că ea este produsul interacțiunii unor serii de factori — mutație, procese genetice întîmplătoare, migrație și selecție naturală.

Aproape în același timp, Morgan a făcut joncțiunea între faptele mendelismului și ipoteza cromozomică sau, cu alte cuvinte, a arătat că unitățile ereditare sînt localizate pe cromozomi [1].

Marile realizări ale geneticii au început odată cu cea de-a doua jumătate a secolului al XX-lea. Este o urmare directă a geneticii moleculare, a citogeneticii și a matematicii.

MUTAȚIILE

Geoffroy Saint-Hilaire, în prima jumătate a veacului trecut (1839), insista asupra faptului că monstruozitățile — le numim astăzi malformații congenitale — apar brusc și au uneori caracter ereditar. A fost și mai surprins cînd a constatat că malformațiile unei specii oarecare sînt prezențe normale în alte specii.

De aici pînă la ideea că malformațiile sînt urmarea unei anomalii (genetice) apărute cîndva printre strămoși nu mai

[1] Stugren B., *Evoluționismul în secolul al XX-lea*, Edit. politică, București, 1969.

era decît o problemă de curaj. Trebuia să vină cineva cu o asemenea supoziţie. Naudin, cîteva decenii mai tîrziu, se apropie de soluţie. „Nu ştim ce s-a petrecut în timpurile îndepărtate, dar experienţa şi observaţia ne învaţă că în epoca actuală anomaliile uşoare sau profunde se produc brusc şi fără nici o formă de tranziţie între ele şi forma veche." [1]

Şi Darwin a citat numeroase variaţii ereditare bruşte, care ar sta la baza multor rase de animale domestice.

Istoria mutaţionismului a început însă cu Hugo de Vries. El este cel care a introdus şi termenul de mutaţie. Istoria descoperirilor lui demonstrează că, uneori, fapte eronat interpretate duc la concluzii corecte. Să reamintim succint istoria acestei idei. În 1886, de Vries a găsit în jurul Amsterdamului o colonie sălbatică a plantei *Oenothera lamarckiana*. Alături de specia tip se găseau forme necunoscute, pe care le-a considerat specii noi. Era cea mai firească poziţie pentru sfîrşitul secolului trecut. Pentru a-şi verifica concluziile, a însămînţat, un an mai tîrziu, *O. lamarckiana* în grădina botanică din Amsterdam şi a văzut apărînd specii „noi". Pentru prima dată în istoria vieţii, speciile se „năşteau" sub ochii unui observator. Nu una, ci o multitudine. Contemporanii lui au fost uluiţi. De Vries încerca să impună o noutate revoluţionară — speciile nu se formează lent, prin transformări imperceptibile, ci brutal şi rapid.

De Vries s-a înşelat. Ceea ce a văzut nu erau specii noi, pentru că, aşa cum s-a demonstrat mai tîrziu, ele generau uneori şi o anumită proporţie de *O. lamarckiana*. Speciile lui erau de fapt forme cu modificări cromozomiale. În *O. lamarckiană* distribuţia cromozomilor asculta de legi speciale care aduc explicaţia „straniilor" fenomene descoperite de de Vries.

Mutaţia devine una dintre marile pasiuni ale geneticii. Îi datorăm lui Morgan primele dovezi concludente. În 1910 el a observat prima musculiţă *(Drosophila)* cu aripi anormale. În anii următori numărul mutantelor s-a amplificat. El şi colegii lui au descris mai mult de 400. Ele afectau organele cele mai diverse, de la forma abdomenului, la dimensiunile aripilor. N-a fost greu să se stabilească caracteristicile lor principale. Iată-le aşa cum au fost menţionate

[1] Guyénot E., *L'origine des éspéces*, Presse Univ., France, 1966.

în genetica clasică : apar brusc şi îşi manifestă de la început toate efectele ; pot afecta toate organele sau toate procesele metabolice ; consecinţele sînt extrem de variate, de la diminuarea cantităţii de enzimă pînă la lipsa unui organ — ca atare unele trec practic neobservate, iar altele antrenează moartea purtătorilor.

Mutaţia nu este atributul unei specii sau unei populaţii. Au apărut odată cu formarea primei celule (de fapt ea însăşi este rezultatul unui mare număr de tentative, de eşecuri) şi vor exista atîta timp cît vor exista organisme.

DIN NOU DESPRE MUTAŢII

Remanierile cromozomiale au constituit poate punctul cheie al speciaţiei. Ele au permis izolarea unui grup. Diferenţierea lui în timp, apariţia acelor caractere care îi conferă statutul de specie, implică intervenţia suplimentară a altor factori. Acum intervin mutaţiile genice. De aceea sîntem tentaţi să vorbim de două fenomene evolutive, de evoluţia cromozomilor şi de evoluţia genelor.

Rămîne oare mutaţia genică materialul brut al evoluţiei, aşa cum au crezut foarte mult timp geneticienii ? Iată una din marile frămîntări ale geneticii, una dintre întrebările al căror răspuns ne permite să vedem dintr-un unghi nou destinul nostru ca specie.

Ce înseamnă oare mutaţia ? Despre ea am vorbit mai mult la capitolul „Drumurile geneticii umane". Acum vom face doar o scurtă analiză de pe poziţiile evoluţionismului. Mutaţia este o eroare în transmiterea informaţiei ereditare. Din punct de vedere evoluţionist, este „sursa fundamentală a modificărilor evoluţionare" [1], aşa cum spunea cîndva Dobzhansky (1964). Tot el scria mai departe că „mutaţia este unul dintre determinanţii principali ai statutului evoluţionar al umanităţii" [2].

Dobzhansky exprima punctul de vedere al epocii lui. Acum ceva mai mult de un deceniu se credea că mutaţia şi selecţia sînt factorii majori ai transformărilor. Parţial este aşa.

---

[1] Dobzhansky, Th., *Mankind Evolving*, Yale Univ. Press, New Haven-London, 1962, p. 46.

[2] Dobzhansky, Th., *op. cit.*, p. 46.

Mutația este un eveniment fortuit și nedirecționat. Apare oriunde, pe orice locus, sub influența factorilor de mediu sau spontan. Nu are nici un scop. Apare, indiferent de consecințe, dar destinul ei depinde de urmări. Imensa lor majoritate, judecînd după manifestările fenotipice — discutăm mai departe părerile geneticii clasice —, au efecte detrimentale și de aceea vor fi eliminate (odată cu purtătorii lor).

Puțini puneau la îndoială aceste supoziții. Cu toate acestea se trecea ușor pe lîngă cîteva mari rezerve. Cum poate mutația întîmplătoare să genereze organisme atît de complicate și atît de bine adaptate la mediu ? P. G. Grassé — ca și mulți alți biologi — se îndoia că întîmplarea este prima cauză majoră a evoluției. Partizanii întîmplărilor fericite și constant reînnoite generează o altă finalitate — aceea a unei șanse perpetue.

Se putea totuși, deoarece evoluția a avut nevoie de un timp uriaș, iar mutațiile sînt destul de frecvente. Mørch, un genetician danez, a studiat incidența acondroplaziei într-o mare serie de nou-născuți (94 000) și a găsit 8 copii anormali. Calculînd, a ajuns la concluzia că la fiecare milion de celule germinale, produse de o persoană normală, 42 au mutația pentru acondroplazie. În medie, rata de mutație a celor mai multe gene, care antrenează tulburări ereditare, variază între 1 și 10 000 de celule sexuale și 1 și 100 000 de celule sexuale. Cam aceeași este rata de mutație și la drosofilă. S-a sugerat însă că aceasta este rata de mutație a genelor care produc tulburări grave și că rata de mutație a genelor cu efecte minore ar fi de cel puțin cinci ori mai mare.

Mutațiile au constituit — se afirmă și afirmăm și noi — materia primă a evoluției, aluatul din care s-a zămislit întreaga diversitate a lumii. Mutațiile sînt întîmplătoare, dar nu intră în permanența genetică a speciei decît dacă sînt utile, dacă asigură purtătorilor un avantaj selectiv sau dacă sînt neutre, fără să confere purtătorilor nici un avantaj și nici un dezavantaj selectiv [1].

[1] Maximilian C., *Logica evoluției biologice*, în Forum, 1972, p. 78.

Odată înscrise în universul genetic al individului, „accidentul singular şi imprevizibil va fi explicat şi tradus fidel... în milioane şi miliarde de exemplare. Extras din domeniul întîmplării pure, intră în cel al necesităţii, al certitudinilor celor mai implacabile. Selecţia operează într-adevăr asupra produsului întîmplării şi nu are alt mijloc de alimentare, dar ea operează într-un domeniu cu riguroase exigenţe din care întîmplarea este exclusă." [1]

În ultimul deceniu, în general, părerile geneticienilor s-au schimbat. Nu se contestă importanţa mutaţiilor, dar li se atribuie alte roluri. Mutaţiile genice în accepţiunea clasică, cu tot evantaiul lor de manifestări, au participat inegal la definirea speciilor. Mutaţiile cu efecte importante, cele care antrenează o reducere drastică a activităţii enzimatice, n-ar fi participat la jocul evoluţiei. În schimb cele care au modificat uşor funcţia unei proteine au contribuit din plin la diversificarea fiinţelor. Au constituit oare şi punctul de plecare al speciaţiei ? Este greu de răspuns. Selecţia naturală a operat lent, dar eficace. În momentul în care a găsit o soluţie, s-a oprit. „Odată ce un sistem de funcţionare a fost stabilit, orice schimbare în proprietăţile cinetice ale unei enzime, fără adaptarea simultană a celorlalte enzime ale sistemului, ar fi fost dezastruoasă. Mutaţiile fiind evenimente întîmplătoare, şansa ca două sau mai multe gene independente să sufere mutaţii acceptabile mutual este practic zero. Aşa se justifică îngheţarea evoluţionară a întregului sistem genetic." [2]

Probabil mult mai importante au fost duplicaţiile genice. Printr-un mecanism oarecare, o genă dată s-a dedublat. Apoi, fiecare genă îşi continuă propriul ei drum. Organismul are nevoie însă de un singur exemplar. Celălalt este de prisos. El devine obiectul experienţelor evoluţiei. Şi, atunci cînd, din întîmplare, devine util, se inserează într-un lanţ metabolic, este „îngheţat". Cel puţin ciudat este faptul că numeroase gene nu sînt duplicate, ci se găsesc în mii şi mii de exemplare. Nu ştim încă de ce. Tot ce putem spune este că duplicarea a fost unul dintre factorii majori ai evoluţiei.

---

[1] Monod J., *Le hasard et la nécessité*, Seuil, Paris, 1970.

[2] Ohno S., *Ancient Linkage Groups and Frozen Accidents*, Nature, 1973, 244, 259.

După toate probabilităţile, duplicaţia genică a fost influenţată de mediu. Iniţial a existat o singură genă care a controlat sinteza unei singure enzime. În momentele cînd substratul asupra căreia a acţionat enzima a devenit mai rar, selecţia naturală a favorizat organismele care au suferit o duplicare a genei specifice. Printr-o nouă duplicare apare o nouă enzimă şi în acest fel se constituie un lanţ metabolic. Dacă ipoteza este corectă, aşa cum presupune N. H. Horowitz, atunci enzimele implicate într-un lanţ metabolic dat au o structură chimică asemănătoare. Şi se pare că aşa a fost. O echipă a Institutului Pasteur a început să purifice o enzimă — *aspartokinaza-1 homoserină dehidrogenaza-1* — una dintre enzimele care intervin în sinteza treoninei. Oarecum neaşteptat s-a văzut că enzima nu poate fi separată de alte enzime participante, aproape sigur, în acelaşi proces metabolic. Prin alte metode s-a ajuns la concluzia că enzimele au o structură similară. În acelaşi timp, o altă formaţiune de cercetători, alcătuită din David Zipkas şi Monica Reiley (1975), au studiat localizarea genelor care controlează aceleaşi enzime. În ipoteza în care ele sînt rezultatul unei duplicări, vor fi aşezate una lîngă cealaltă. Dar... ele pot fi situate şi departe una de alta. De ce ? Nu cumva în urma unei duplicaţii a întregului cromozom ? Dacă este aşa, atunci apar diferenţe de 180° în poziţia genelor înrudite. Rezultatele sînt sugestive. Genele participante la definirea unui lanţ metabolic sînt aşezate una lîngă alta sau, mai frecvent decît ar fi de aşteptat, în ipoteza în care fenomenul este întîmplător, cu 90° sau 180° mai departe.

PROCESELE GENETICE ÎNTÎMPLĂTOARE ŞI MUTAŢIILE NEUTRE

În 1931, S. Wright demonstra că frecvenţa genelor unei populaţii se poate modifica numai prin întîmplare şi are drept urmare o omogenizare genetică. Cu o singură condiţie : populaţia să aibă un efectiv mic. Cu cît volumul populaţiei este mai restrîns, cu atît este mai importantă

alterarea frecvenței unei gene sau eventual a unui grup mic de gene. În fiecare generație, exclusiv prin hazard, prin repartiția întîmplătoare a genelor frecvența scade sau crește. Așa încît, după cîtva timp, frecvența devine O, gena dispare din populație sau devine 1, adică a înlocuit gena veche. Populația este omogenă. Frecvența genei va fi modificată doar de noi mutații sau de pătrunderea unor gene străine, prin amestec cu populații care au, pe același locus, altă alelă.

Foarte mult timp s-a afirmat că procesele genetice întîmplătoare n-au avut o importanță deosebită în evoluție, iar „motorul" evoluției a fost selecția naturală. În spiritul acestei teorii o mutație se fixează doar dacă este avantajoasă. Mutațiile cu efecte detrimentale sînt eliminate, iar genele neutre sînt rare, dacă cumva există. Dealtminteri în genetica neodarviniană nici nu s-a prea vorbit despre genele neutre, de vreme ce ele erau sub controlul selecției naturale. Cînd s-a acceptat ideea că genele neutre există și că ating o mare frecvență, a fost zguduită întreaga teorie neodarvinistă. Crow și Kimura au emis această teorie, numită foarte sugestiv teoria nedarvinistă a evoluției. Nedarvinistă nu înseamnă antidarvinistă. Înseamnă pur și simplu că genele se pot fixa în absența selecției naturale. Atît. Și iată faptele.

Toți cei care au studiat electroforetic proteinele, au constatat cu surprindere că multe dintre ele există în mai multe forme. Cu alte cuvinte, pe un locus dat se găsește un număr oarecare de alele, fiecare condiționînd o proteină proprie, cu o anumită secvență de aminoacizi. Diferența dintre proteinele „rare" și proteina cea mai frecventă s-ar putea reduce la o simplă substituire a unui aminoacid cu altul. La nivelul *ADN*-ului, o singură bază a fost înlocuită cu alta. Deseori modificarea nu alterează funcționalitatea proteinei și proteina continuă să joace același rol ca și proteina anterioară. Ca atare, ele nu oferă purtătorilor nici avantaje, nici dezavantaje. Sînt deci neutre. Genele care condiționează noile proteine sînt supuse întîmplării, dispar sau se răspîndesc în populație prin „loteria mendeleeană". Destinul unei mutații este imprevizibil. Tot ce s-ar putea face este să stabilim șansele unei noi mutații.

J. Jacquard (1975), care a analizat acest fenomen, a pornit de la următoarea premisă. Să ne imaginăm o populaţie restrînsă, compusă dintr-un număr N de indivizi ; pentru fiecare caracter mendeleean există două gene. În total $2N$ gene. Deoarece populaţia este izolată, numărul căsătoriilor consanguine creşte progresiv, aşa încît, la un moment dat, toţi indivizii sînt înrudiţi. Dacă izolarea continuă suficient de mult timp, toate genele sînt copia unei singure gene ancestrale. Toate alelele au fost eliminate. Probabilitatea acestui eveniment este de $\frac{1}{2N}$ şi scade pe măsură ce creşte efectivul populaţiei, în ipoteza în care toate genele sînt neutre.

Dacă într-o asemenea populaţie — care în modelul lui Jacquard are 500 de indivizi — apare o mutaţie, şansa ei de a elimina celelalte alele este de 1‰, cu condiţia ca populaţia să rămînă închisă timp de 2 000 de ani. Şansele de a fi ea eliminată sînt mult mai mari — 999‰. Eliminarea se realizează în medie de 14 generaţii.

Ideea că multe dintre gene sînt neutre, a adus explicaţia uneia dintre cele mai interesante fenomene întîlnite. la toate speciile studiate pînă acum. Este vorba de polimorfism, existenţa într-o populaţie oarecare a mai multor gene pe un locus dat. În circumstanţe rare, el este concludent explicat. Deseori însă nu avem nici o explicaţie. Presupunerea că fiecare alelă este avantajoasă în anumite condiţii mezologice nu rezistă testelor. Mult mai firesc ar fi să admitem că în toate populaţiile apar permanent mutaţii şi că marea lor majoritate vor fi eliminate, mai devreme sau mai tîrziu. Puţine se vor fixa. Jocul reîncepe şi fiecare mutaţie îşi urmează propria ei cale. Într-o populaţie oarecare o mutaţie va fi rapid pierdută, în timp ce în altă populaţie, aceeaşi mutaţie — posibilitatea ca aceeaşi mutaţie să apară în două populaţii este destul de mică — să se fixeze. Astfel, unele populaţii se omogenizează, iar altele se diversifică. Totul depinde de întîmplare. Populaţia continuă să supravieţuiască, indiferent de numărul mutaţiilor care apar şi dispar în fiecare generaţie, deoarece ele sînt neutre. Apare concluzia majoră că diferenţierea populaţiilor depinde de volumul lor şi de rata de migraţii şi nu de caracteristicile mediului. Oricît de seducătoare ar fi această teorie, ea n-a fost unanim acceptată.

Disputa dintre neutralişti şi darvinişti continuă. S-au aruncat în joc nenumărate experienţe, subtile interpretări matematice şi chiar şi argumente îndoielnice. Totul, pentru a apăra un punct de vedere. Un punct de vedere cu multiple implicaţii teoretice şi practice.

Mai întîi, rămînînd pe poziţiile darvinismului clasic, sîntem obligaţi să admitem că evoluţia s-a terminat. Fiecare specie şi fiecare rasă are un univers genetic bine definit şi orice modificare (orice mutaţie) are consecinţe nefavorabile. Ca atare, rasa este o realitate care poate fi identificată, cel puţin teoretic.

Adoptînd neutralismul, adoptăm o nouă viziune asupra evoluţiei vieţii. Evoluţia este un proces în permanentă mişcare ; a început odată cu formarea primei celule şi va dura atît cît va exista „viaţa". Evoluţia îmbogăţeşte permanent universul genetic al speciilor. Rasa îşi pierde sensul. Mai mult, nu mai facem nici o distincţie între genele favorabile şi genele nefavorabile. Odată cu aceasta întregul suport al evoluţionismului clasic se clatină.

În această accepţie modernă, evoluţia înseamnă, în ultimă analiză, întîmplare. Deoarece genele nu mai sînt supuse selecţiei naturale, frecvenţa lor variază de la o generaţie la alta numai prin hazard. Ea merge pe un drum sau altul, făcînd total abstracţie de condiţiile de mediu. Organismele se adaptează cum pot şi nu cum ar fi mai bine. Totuşi, neutralismul lasă o serie de nedumeriri.

Pentru a ieşi la lumină, R. C. Lewontin construieşte o nouă teorie a evoluţiei, o teorie care a păstrat puţin din tot ceea ce a clădit genetica populaţiilor. El consideră că unitatea de selecţie nu mai este gena, aşa cum a crezut genetica pînă acum, ci mai mulţi loci sau tot genomul. Mai clar, el consideră că ceea ce evoluează — unitatea de evoluţie este un „segment caracteristic" — este un fragment cromozomial cu toate genele pe care le poartă. Gena, ca unitate independentă, nu mai există. Evoluează ca şi cum efectele ei n-ar avea nici o importanţă. Şi se întreba J. Jacquard (1975) : „Nu cumva totul se petrece ca şi cum evoluţia ar fi datorată hazardului ?" [1]

[1] Jacquard J., *L'évolutionisme évolue*, La Recherche, Paris, 1975.

Evoluționismul modern este, deci, cu totul altceva decît era evoluționismul de acum un deceniu. El nu este numai un punct de vedere, este și un instrument prin care putem să intervenim.

EFECTUL FONDATORULUI

J. Jacquard spunea recent (1975) că apariția unei populații oferă hazardului „o ocazie privilegiată de a interveni. Din nou întîmplarea ? Da !" [1]

Atîta vreme cît populația umană a Pămîntului era constituită din grupe restrînse, izolate unele de altele, destinul lor era nesigur. Nu puține au dispărut, după cum nu puține au simțit nevoia să fuzioneze, ca o măsură — poate ca singura măsură — capabilă să asigure supraviețuirea speciei. Nu vom ști niciodată cîte populații au dispărut în cursul istoriei. În același timp, deseori, populațiile umane au fost favorizate. În circumstanțe favorabile, ele s-au înmulțit și s-au ramificat. Mici grupuri au plecat în căutarea unor pămînturi mai bune.

Grupurile primare s-au scindat și din alte motive. Indiferent de ce, un nucleu s-a desprins din trunchiul comun. Structura lui genetică cuprinde numai o parte din universul genetic inițial, o parte nereprezentativă și neselecționată. Numai întîmplarea a hotărît ce gene au „luat cu ei". Au luat însă o parte care i-a făcut deosebiți sub raport genetic de grupul inițial. Să presupunem că în populația punct de plecare a apărut o mutație rară, cu efecte negative, în formă homozigotă și că purtătorul a emigrat. Populația plecată rămîne închisă. În asemenea circumstanțe, în cîteva generații, frecvența mutației crește. Implicit, apar mereu mai mulți homozigoți anormali.

Deosebit de sugestivă este istoria kel kummer-ilor, ramură a tuaregilor, constituită în Sahara de sud, pe la mijlocul secolului al XVII-lea. De atunci ei au rămas complet izolați, n-au mai schimbat gene cu celelalte populații. Nu cu mult timp în urmă, tribul a fost studiat amănunțit și cercetările științifice au relevat cîteva aspecte importante.

---

[1] Jacquard J., *L'évolutionisme évolue*, La Recherche, Paris, 1975.

Astfel, 81% dintre cei 370 de kel kummeri contemporani sînt descendenţii a numai 15 fondatori. Ca atare, populaţia actuală prezintă anumite caracteristici. Cea mai pregnantă este frecvenţa sistemului de compatibilitate tisulară *HL-A* (Human Leucocyte-antigen *A* — antigenul leucocitar uman *A*). Pînă acum s-au identificat mai mult de 300 de haplotipuri (materialul genetic prezent pe fiecare dintre cei doi cromozomi, care condiţionează sistemul). Se pot realiza astfel 45 000 de combinaţii genotipice. Frecvenţa tipurilor variază fireşte de la o populaţie la alta, iar în cadrul aceleiaşi populaţii există o anumită distribuţie a tipurilor. În mod obişnuit, populaţiile exogame sînt heterogene. La kel kummer s-au găsit însă numai 21 de haplotipuri. Două dintre ele sînt întîlnite la 38% din totalul populaţiei. Într-un trib vecin, kel dinniq, ultimii descendenţi ai tuaregilor, s-au întîlnit 31 de haplotipuri.

Mai mult decît atît, haplotipurile cele mai frecvente la kel kummeri sînt rare la kel dinniq, iar haplotipul cel mai răspîndit la aceştia este rar la primii.

Deşi cele două populaţii au aceeaşi origine şi au evoluat în acelaşi mediu — au dealtminteri multe asemănări morfologice — analiza caracterelor biochimice pune în evidenţă diferenţe semnificative. De pe poziţiile geneticii clasice am căuta factorii de mediu deosebiţi, care ar putea explica fenomenul. Evoluţionismul modern face, cel puţin în cazul de faţă, abstracţie de selecţia naturală. Şi este firesc să fie aşa, deoarece timpul scurs între separarea celor două populaţii este mult prea mic pentru a lămuri deosebirile.

Iată cum, evenimente fortuite duc la formarea unor populaţii cu caractere genetice cu totul particulare. Lista exemplelor ar putea continua.

Ne vom opri asupra unei observaţii la fel de interesante din genetica animală. Doi geneticieni americani au studiat diversitatea biochimică a elefanţilor-de-mare, de pe coastele americane şi mexicane. Ei se aşteptau să găsească o diversitate remarcabilă — acestea erau previziunile teoretice. Spre uimirea lor, toate cele 21 de proteine cercetate erau identice, în marea serie investigată (159 de animale). Surpriza lor a crescut în clipa în care au aflat că la elefantul-de-mare austral, un neam apropiat al celui pe care l-au studiat, exista un accentuat polimorfism proteic. Trebuia căutată explicaţia. Fără îndoială fenomenul era ex-

cepţional. Ca şi geneza lui dealtminteri. Între 1820 şi 1880, vînătorii au decimat coloniile de animale. În aşa fel încît, în 1884, specia era pe cale de dispariţie. A reuşit să supravieţuiască numai un mic grup, pe o plajă inaccesibilă din insula Guadelupe. Spre sfîrşitul secolului, autorităţile americane şi mexicane au interzis orice formă de vînătoare. Cei 20 de supravieţuitori s-au înmulţit rapid, atît de rapid încît acum există mai mult de 30 000 de animale. Toate sînt descendenţii aceluiaşi grup primar. Şi, bineînţeles, deoarece grupul de fondatori avea o anumită structură genetică, ea s-a păstrat ca atare. În timp, firește, au apărut şi mutaţii.

Heterogeneitatea genetică a fost deci una dintre condiţiile evoluţiei. Ea s-a realizat pe căi diverse. Dar cum a fost menţinută de către populaţiile mici şi izolate ? În asemenea circumstanţe, încrucişările repetate în cadrul grupului ar fi antrenat o rapidă homozigoţie şi ar fi ameninţat existenţa grupului.

W. W. Averhoff şi R. H. Richardson (1975) au încercat să înţeleagă cum se realizează acest fenomen la musculiţa de oţet, *Drosophila*. Evident trebuie să existe un sistem de recunoaştere care împiedică incestul. Cei doi geneticieni s-au gîndit la feromoni, cu rol de semnale chimice, prin care animalele din numeroase specii îşi atrag partenerii. Dacă ipoteza era corectă, atunci partenerii speciei supuse experienţei foloseau feromoni diferiţi. Şi aşa a fost. Prin încrucişări endogame prelungite s-a eliminat această variabilitate. Şi totuşi „fraţii" nu se încrucişau cu „surorile" lor. Pentru a demonstra că comportamentul este controlat de feromoni, Averhoff şi Richardson au acoperit antenele masculilor cu feromoni artificiali, diferiţi de cei pe care îi produc în mod obişnuit musculiţele de oţet. Imediat masculii şi-au schimbat atitudinea şi s-au încrucişat cu „surorile" lor. Un fenomen similar se produce si după alterarea feromonilor produşi de femelă. Analiza genetică a demonstrat că sinteza feromonilor este condiţionată de mai multe gene, situate pe 3 sau pe 4 cromozomi diferiţi. Astfel, animalele se încrucişează numai dacă au feromoni deosebiţi, deci dacă sînt diferiţi genetic.

Nu se ştie încă ce extindere are mecanismul. S-ar putea ca el să opereze la foarte multe specii de animale. Nu

cumva el a fost activ şi la predecesorii hominidelor sau chiar în primele stadii ale evoluţiei speciei noastre şi, ulterior, incestul a devenit tabu ?

O MUTAŢIE NEOBIŞNUITĂ

S-a demonstrat de mult că anumite feluri de mutaţii cromozomiale pot constitui un punct de plecare evolutiv. Cu metodele pe care le avea genetica clasică — aceasta înseamnă genetica de acum două decenii (!) — s-a ajuns însă la concluzii firave, deseori discutabile. Se contura ideea că modificările cromozomiale au intervenit rareori în speciaţia animalelor. Puţinele informaţii care circulau în lumea aproape închisă a geneticienilor proveneau de la drosophilă. Ele erau sugestive, dar nu puteau fi generalizate.

BANDAREA CROMOZOMIALĂ

Spre sfîrşitul deceniului trecut şi la începutul deceniului nostru, pe cînd credea că citogenetica dăduse aproape tot ceea ce se putea da, cu mijloacele clasice, întîmplarea şi perseverenţa revoluţionează încă o dată citogenetica. T. Caspersson şi colegii lui de la Stockholm (1970) descopereau uimiţi că cromozomii coloraţi cu chinacrină — un antimalaric banal — şi-au pierdut uniformitatea. Priviţi în lumină fluorescentă ei prezintă variaţii în intensitatea fluorescenţei. De-a lungul cromozomilor se succed într-o ordine caracteristică fiecărui cromozom benzi palide şi benzi intens fluorescente. Acestea sînt benzile *Q*. Aproape simultan s-au descoperit alte metode la fel de simple de bandare. Este suficient, de pildă, să se coloreze cromozomii pretrataţi specific, cu coloranţi obişnuiţi şi reapar în aceeaşi ordine benzile *Q* identificate prin fluorescenţă. Deoarece colorantul obişnuit este Giemsa, benzile au fost numite *G* (fig. 27).

S-au descoperit şi alte tipuri de benzi, dar ele n-au nici o importanţă în contextul de faţă. Important este doar că datorită benzilor pot fi identificate cert toate perechile de cromozomi şi, ceea ce este mult mai semnificativ, se pot studia micile modificări structurale.

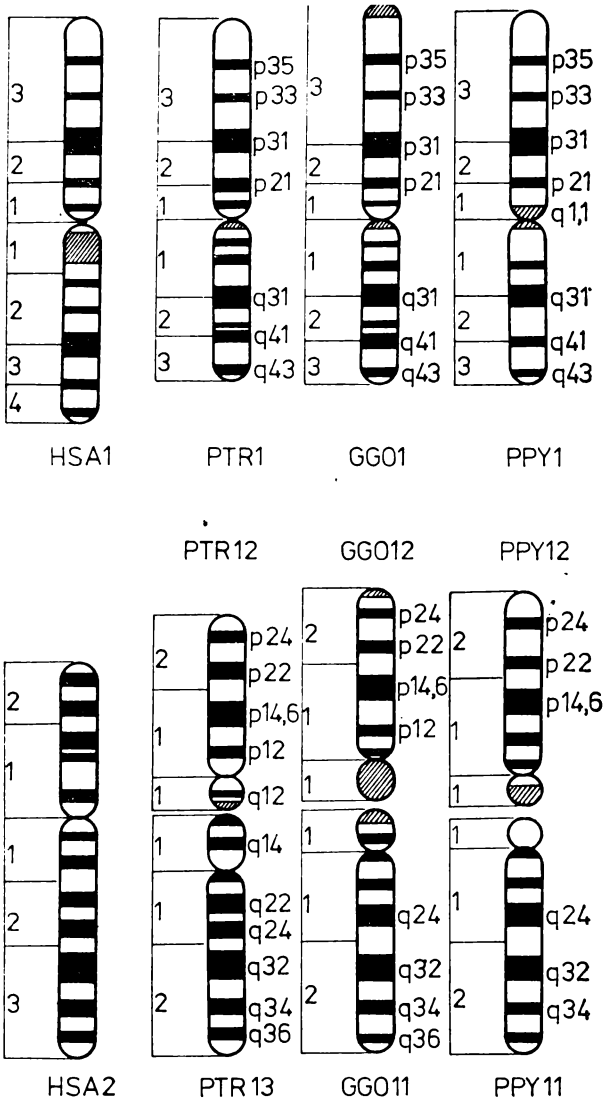
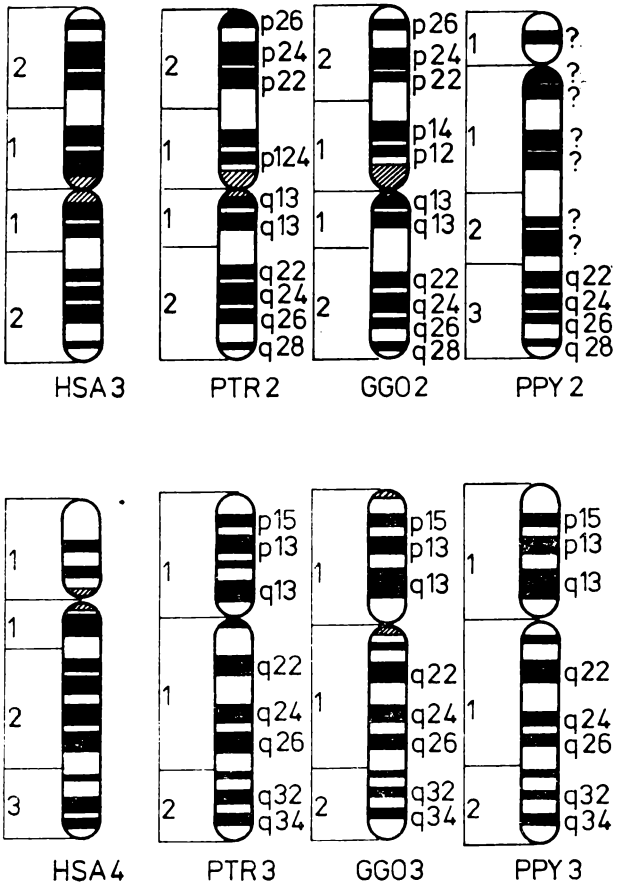


Fig. 27. Succesiunea benzilor cromozomiale la *Homo sapiens, Pan troglodytes, Gorilla gorilla* şi *Pongo pygmaeus.* De la stînga la dreapta benzile R.Q,G şi numărul fiecărei perechi.



Deocamdată, dacă despre succesiunea benzilor ştim foarte mult, despre natura lor — mult mai puţin. Tot ce putem spune este că benzile reflectă felul în care *ADN*-ul şi proteinele asociate sînt dispuse în cromozomi.

UN ACCIDENT LA LIMITA POSIBILULUI

Pentru toţi geneticienii, apariţia hominidelor era rezultanta firească a acumulării unui număr oarecare de mutaţii, care au impus — ca mecanism iniţial — izolarea re-

productivă a grupului. Ipoteza părea satisfăcătoare. Ea nu explica însă un fenomen fundamental, trecerea de la 48 la 46 de cromozomi. În absența unei asemenea lămuriri, orice alt mecanism evolutiv își pierdea sensul. Dar cum se poate reduce numărul de cromozomi ? Răspunsul este departe de a fi simplu. Ca idee de bază, izolarea unei noi specii impune formarea unei remanieri cromozomiale în formă homozigotă. Să urmărim însă faptele. Cromozomul 2 uman nu are echivalent la cimpanzeu. În locul lui se găsește însă un cromozom particular, rezultat din fuziunea a doi acrocentrici (cromozomi cu centromerul — porțiunea cu care acesta se prinde de fus în meioză — situat aproape de una dintre extremități). Se poate deci presupune că marele eveniment care a marcat începutul umanizării se rezumă la fuziunea a doi acrocentrici. Modul cum s-a realizat unirea este încă discutabil. De Grouchy (1974) considera că ar fi fost o fuziune obișnuită, cei doi cromozomi au suferit o ruptură centrometrică, urmată de fuziunea brațelor lungi. Brațele scurte s-au pierdut. Lejeune aduce în discuție un mecanism mai complex, o fuziune termino-terminală. Cei doi acrocentrici s-ar fi unit inițial prin intermediul brațelor scurte. Ar fi rezultat un cromozom dicentric. În timp, unul dintre centromere s-ar fi pierdut. Sugestia este interesantă, dar pare mai puțin probabilă. Sub raport strict evoluționist nici n-are importanță care dintre ele este corectă.

Dificultățile teoretice abia încep însă.

Multe modificări cromozomiale structurale, frecvent întîlnite în biologia umană dealtminteri, duc, printre altele, la nașterea unor copii anormali din punct de vedere genetic. Translocația D/G constituie un concludent argument.

Sindromul Down este cea mai frecventă aberație genetică autozomală umană (1/600—1/700 de nou-născuți). Toți copiii anormali au o trizomie 21. Imensa majoritate au o trizomie liberă — un cromozom 21 supranumerar —, 3—4% au însă cromozomul suplimentar translocat (transferat) pe un cromozom *D*. Iar translocația este moștenită. Unul dintre părinți, de obicei mama, este purtătoarea anomaliei. Este normală, deoarece nu are un exces de material genetic. O mamă cu o astfel de anomalie, dacă se căsătorește cu un bărbat normal, are copii normali, copii

anormali sau heterozigoți (care au aceeași anomalie cromozomială).

Fuzionarea celor doi acrocentrici rămîne un simplu accident care va fi eliminat din populație, dacă nu survine un eveniment excepțional... homozigoția. Aceasta înseamnă formarea unor copii cu ambii cromozomi modificați. Spuneam că realizarea homozigoției este un fenomen excepțional de rar. Așa este, dar în natură se întîmplă orice, dacă facem abstracție de timp.

Pentru a explica homozigoția s-au imaginat mai multe modele. Toate implică ceea ce de Grouchy (1974) numea „indispensabilul incest". Conform uneia dintre ipoteze, într-un mic grup a apărut o translocație. Ea a fost transmisă generației următoare. Din uniunea a doi purtători s-au născut copii homozigoți. Prin încrucișări repetate, în cadrul grupului, s-a format nucleul din care va evolua o nouă specie. Ideea este seducătoare și plauzibilă. Dar cum s-a realizat homozigoția ?

Lejeune a imaginat un mecanism la limita posibilului. După părerea lui, la început a fost un singur cuplu, fiecare dintre cei doi membri ai lui fiind heterozigoți pentru o restructurare cromozomială apărută „de novo". Firește, ei pot avea descendenți homozigoți. Formarea cuplului reclamă însă intervenția unor mecanisme, aparent cel puțin, complexe.

Într-o primă ipoteză, ei ar fi gemeni monozigoți-heterocarion, monozigoți citogenetic deosebiți. Figura 28 ilustrează acest mecanism.

În cursul meiozei a survenit un accident (o translocație, de pildă). Zigotul va fi astfel heterozigot. Dar în prima diviziune post-zigotică, oul s-a clivat și din fiecare jumătate va rezulta un embrion — este mecanismul obișnuit de formare a gemenilor monozigoți. S-a adăugat însă un nou accident. În cursul clivajului s-a pierdut un *Y*. Se va forma astfel un embrion masculin *46, XY* și unul *45, X*, acesta fiind o femeie, cu malformații multiple și fără ovare. În mod excepțional, asemenea femei sînt fertile. La unele specii animale sînt de obicei fertile. Accidentul devine punctul de plecare al unei noi specii, doar dacă se adaugă și încrucișarea între cei doi gemeni.

De Grouchy a conturat o altă schemă (fig. 29). Ea presupune fecundarea unui ovul cu doi nuclei (al doilea este

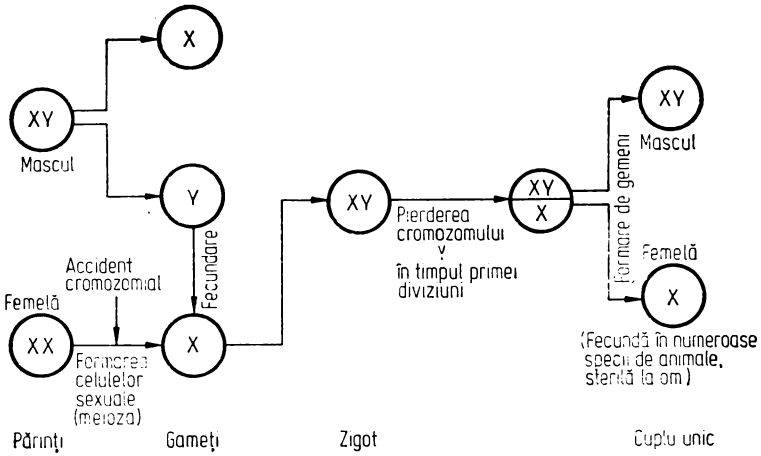


Fig. 28. Modul de formare al unui cuplu de gemeni monozigoți de sex diferit, conform ipotezei lui Lejeune (după de Grouchy, 1975).

de fapt globulul polar neexpulzat). Dacă cei doi spermatozoizi sînt de sex diferit, rezultă un ou *XX/XY*, care însă se divide imediat și se formează gemeni monozigoți, unul *XY* și unul *XX*.

Și în acest caz este necesară uniunea celor doi copii. Descendenții lor vor fi homozigoți pentru remanierea cromozomială.

Descoperirea benzilor cromozomiale a răsturnat o parte din ceea ce părea definitiv acceptat în genetică. Probabil cea mai uluitoare concluzie a fost aceea că la baza umanizării a stat un singur cuplu, două maimuțe anonime care aveau să devină punctul de plecare al celei mai emoționante aventuri a evoluției.

În timp, i s-a adăugat un al doilea tip de remaniere cromozomială, cu urmări la fel de importante — inversiunea pericentrică. Este un rearanjament simplu. Într-un cromozom oarecare au avut loc două rupturi, una de o parte a centromerului și alta de cealaltă parte a centromerului. Apoi a avut loc o inversiune de 180° a regiunii cu centromer. Și, în acest caz, ea nu se poate stabili în populație decît în formă homozigotă. Mecanismul apariției este cel descris mai înainte, inevitabilul incest.

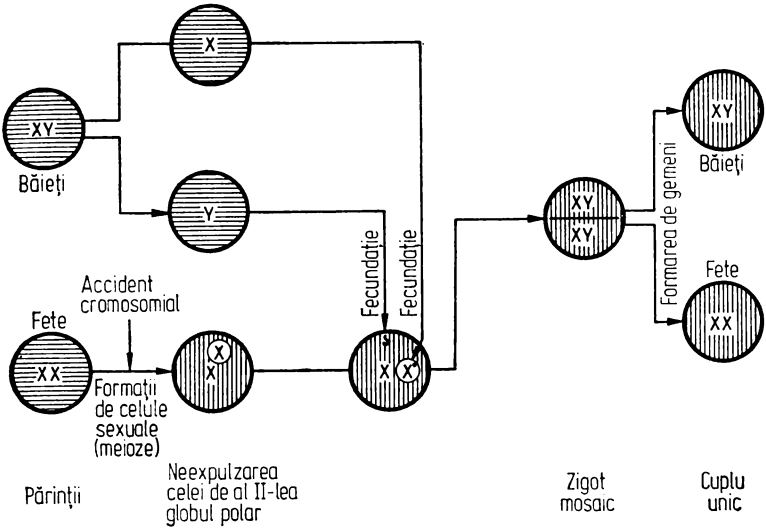


Fig. 29. Modul de formare al unui cuplu de gemeni monozigoți de sex diferit, conform ipotezei lui de Grouchy (după de Grouchy, 1975).

Din punct de vedere genetic, aceştia sînt cei doi factori majori ai evoluţiei. Sigur, sînt accidente rare sau relativ rare, dar odată fixate într-un mic grup de indivizi, marchează naşterea potenţială a unei noi specii. De acum înainte modelarea lor o vor face mutaţiile genice.

FRECVENŢA REMANIERILOR...

Conform schemei prezentate de de Grouchy, evoluţia a însemnat în primul rînd o reorganizare a materialului genetic şi mai puţin o modificare a structurii genelor. Genele rămîn în linii mari aceleaşi, dar contextul în care operează este altul. Este un punct de vedere radical diferit de cel al geneticii clasice.

O remaniere cromozomială nu este un eveniment rar. Nu toate se pot fixa însă. Cu alte cuvinte, numai acele restructurări sînt viabile sub raport evoluţionist, care conferă un avantaj selectiv. După părerea lui de Grouchy, rata de fixare a inversiunilor pericentrice este destul de

mare, una la fiecare 5×10^6 ani. În istoria mamiferelor ar fi apărut astfel 30 de inversiuni pericentrice : estimarea părea să fie minimală.

Este greu de precizat avantajul pe care o asemenea inversiune îl poate aduce purtătorilor. Se știe însă că din totalul rearanjamentelor care survin în timpul formării gameților, numai un procent neglijabil, probabil una la 10^7, se fixează.

...ȘI CONSECINȚELE LOR

La bacterii, genele care au funcții metabolice înrudite intervin în etapele succesive ale unui lanț metabolic și sînt strîns legate. Nu e nimic întîmplător. Selecția a „preferat", din rațiuni de siguranță, să strîngă genele care au aceeași „țintă", sinteza unei proteine date. Pe măsură ce complexitatea organismelor s-a accentuat, fenomenul, observat la bacterii, devine mai rar. În același timp la ființele superioare apar grupuri de gene, derivate prin duplicație. Faptul este oarecum surprinzător. El pare să nu se mai supună selecției naturale. Poate fi însă ușor explicat dacă pornim de la ideile discutate mai înainte. Genele au fost dispersate datorită rearanjamentelor.

O SCURTĂ DIGRESIUNE... ÎN CĂUTAREA STRĂMOȘULUI COMUN

Deoarece omul și maimuțele patrupede au un punct de plecare comun, cromozomii lor trebuie să păstreze multe similitudini.

De Grouchy și colegii lui studiaseră succesiunea benzilor cromozomiale la om, cimpanzeu, urangutan și gorilă. Au comparat benzile omului cu cele ale cimpanzeului și cu cele ale urangutanului și benzile cimpanzeului cu cele ale gorilei. Cercetarea lor avea un dublu scop — să descopere cariotipul strămoșului comun și să găsească diferențele dintre cele 4 specii.

Ei au remarcat că (în măsura în care observațiile sînt concludente) o serie de cromozomi n-au suferit nici un fel de remanieri vizibile. Ei sînt similari la toate grupele studiate. Este vorba de cromozomii *1, 6, 11,* toți cromozomii din grupa *D (13, 14, 15* la om), *19, 21, 22* și *X*. Y-ul este

ceva mai mic la cimpanzeu decît în celelalte trei specii, probabil la cimpanzeu a pierdut o parte din brațele lungi[1].

O nouă dovadă a originii comune a omului și a maimuțelor !

DINCOLO DE APARENȚE

Una dintre cele mai fascinante probleme ale antropologiei va fi studiul comparat al localizării genelor, stabilirea hărților cromozomiale. Ce ar putea fi mai pasionant decît să urmărești destinul genelor și în cele din urmă să stabilești „distanțele" dintre specii ! Deocamdată sîntem la început. Dintre cele cîteva zeci de mii de gene ce compun genomul uman, nu s-au localizat decît vreo 100. Cert însă, pe baza cercetărilor actuale, putem anticipa spunînd că pînă la începutul secolului următor, harta cromozomială umană va fi descifrată.

Să ne oprim la ceea ce știm. Pe cromozomul *1* uman s-au descoperit 4 loci — aceia responsabili pentru următoarele enzime : *enolaza, adenilat-kinaza, fosfoglucomutaza* și *peptidaza C*. Aceleași gene se găsesc, pe același cromozom, la cimpanzeu. Ar fi hazardat să anticipăm, dar după toate probabilitățile genele cu aceleași funcții au aceeași localizare și la maimuțele inferioare. Pe cromozomul *2* uman este localizată gena pentru *malat-dehidrogenază*. Așa cum era de așteptat, pornind de la premisa că acest cromozom s-a format prin fuziunea a doi acrocentrici, aceeași genă are aceeași poziție și la cimpanzeu.

SELECȚIA NATURALĂ

Pentru Darwin, selecția naturală era factorul care cercetează zi de zi și oră de oră toate variațiile, chiar pe cele mai neînsemnate, elimină tot ceea ce este rău și prezervă tot ceea ce este util. Acționează discret, pretutindeni, oriunde i se oferă ocazia, pentru a ameliora relațiile fiecărui

[1] De Grouchy J., Turleau C., Finaz C., Roubin M., *Chromosome and gene evolution of man and the primates with a detour through the felidae*, în *Chromosome variations in human evolution*, Ed. A. J. Boyce, Taylor, Francis — London, 1975, p. 17.

organism cu condiţiile lui de viaţă organice şi anorganice. Ideea a fost acceptată cu entuziasm. Ea a adus, fără îndoială, o primă explicaţie a evoluţiei.

În accepţiunea lui Darwin, „selecţia naturală este un proces automat şi impersonal", după cum consideră Dobzhansky. Ea acţionează asupra materialului brut, aşa cum îl găseşte, alege din ceea ce îi oferă întîmplarea. În fiecare populaţie, în orice moment, există indivizi mai bine adaptaţi la mediu şi indivizi mai puţin bine adaptaţi. Adaptarea, aşa cum este, este condiţionată genetic. Alegînd sau eliminînd, selecţia naturală favorizează creşterea frecvenţei unora — am spune azi genotipuri — şi scăderea frecvenţei altora. În acelaşi timp, selecţia naturală este singurul factor care limitează înmulţirea populaţiei dincolo de posibilităţile mediului.

Pentru întreaga gîndire genetică clasică, selecţia este marele judecător al evoluţiei. Ea hotărăşte care mutaţii vor fi eliminate şi care mutaţii vor fi incluse definitiv în rezervorul genetic al speciei. Dar, cum selecţia nu operează asupra genelor, ci asupra indivizilor, selecţia naturală decide asupra celor care trebuie să dispară sau să moară. Alteori s-a presupus că selecţia favorizează doar indivizii cei mai bine adaptaţi la mediu. Aceste ipoteze au constituit, spunea cîndva G.G. Simpson (1966), un periculos semiadevăr [1]. Selecţia naturală reglează evoluţia printr-un mecanism mult mai simplu şi mai eficient, ea controlează natalitatea şi mortalitatea indivizilor unei populaţii. Indivizii cu o anumită genă sau cu o anumită constelaţie genică vor trăi mai mult şi vor avea mai mulţi descendenţi decît indivizii care n-au aceeaşi sau aceleaşi gene. Fitnessul darvinian înseamnă fitness reproductiv (prin *fitness* se înţelege capacitatea relativă a unui organism de a supravieţui şi de a transmite genele lui generaţiei următoare [2]). Genetica modernă a renunţat la imaginea brutală, gladiatorială, imprimată de secolul trecut. „Cel mai înzestrat în sens evoluţionist nu este cu nimic mai spectacular decît colegul liniştit, adesea nebăgat în seamă, care în loc să-şi piardă

[1] Simpson G. G., *The Meaning of Evolution*, Yale Univ. Press, New Haven-London, 1966.

[2] King, C. R., *A Dictionary of Genetics, New York—London—* Toronto, Oxford Univ. Press, 1968.

timpul în lupte, naşte, hrăneşte şi educă o mare familie de copii." [1]

Astfel, în timp, frecvenţa genei va creşte permanent şi cîndva va înlocui vechea genă. Selecţia orientează doar evoluţia. Ea cere însă un anumit preţ. O populaţie se adaptează la mediu inegal. În timp ce un procent mereu mai important reuşeşte să supravieţuiască, un procent variabil — constituit din indivizi cu o structură genetică mai puţin favorabilă sau cu mutaţii detrimentale — va fi eliminat. Ar mai trebui spus că o mutaţie dată poate fi avantajoasă într-un mediu şi dezavantajoasă într-altul. Cînd spunem mediu, ne referim la mediu în accepţiunea lui cea mai largă, ambiant şi genetic.

Exemplul care urmează este, probabil, cel mai celebru.

Hemoglobina este un compus proteic conjugat, alcătuit din patru lanţuri polipeptidice — două lanţuri alfa şi două lanţuri beta — şi patru unităţi hem — grupul prostetic al hemoglobinei. Molecula de hemoglobină conţine, în total, aproximativ 560 de aminoacizi. Fiecare lanţ alfa este alcătuit din 141 de aminoacizi şi fiecare lanţ beta din 146 de aminoacizi. Prin substituirea unui singur aminoacid, structura şi funcţia hemoglobinei se schimbă. Mai există şi alte mecanisme genice cu acelaşi rezultat, dar substituţia are frecvenţa cea mai mare. Deoarece, teoretic cel puţin, oricare aminoacid poate fi înlocuit, numărul hemoglobinelor anormale ar depăşi 1 000. Cum multe mutaţii alterează profund capacitatea funcţională a hemoglobinei, numărul real al mutaţiilor este mult mai mic. Pînă acum s-au descris cel puţin 300. Dintre ele, numai patru ating frecvenţe neobişnuit de mari. Cea mai cunoscută este *HbS*. Ea este produsul înlocuirii unui singur aminoacid cu altul.

Există astfel trei genotipuri : homozigoţi normali — care au numai hemoglobină *A* —, heterozigoţi cu ambele tipuri de hemoglobină şi homozigoţi anormali — care au numai hemoglobină *S*. Ultimii prezintă tulburări ereditare grave — un anumit tip de anemie — şi în lipsa unui tratament adecvat dispar, în general înainte să atingă vîrsta de 4 ani. Heterozigoţii sînt, în condiţii obişnuite, normali. Numai cînd presiunea parţială de oxigen scade,

[1] Carson, L. H., *Heredity and Human Life*, New York — Columbia Univ. Press, 1963, 137.

hematiile lor iau o formă caracteristică, „în seceră", fenomen care a şi împrumutat numele tulburării, anemia cu celule falciforme.

Anemia cu celule falciforme are o distribuţie geografică particulară : Africa sud-sahariană din est în vest, India, Sri Lanka. De asemenea, a mai fost găsită în Grecia şi îndeosebi la populaţia de culoare din Statele Unite. Ceea ce este surprinzător este frecvenţa. În Africa depăşeşte 15%, pe alocuri ajunge la 30—35%. Am ajuns astfel la primele mari întrebări. De ce această formă de anemie are o localizare atît de caracteristică şi de ce atinge valori atît de mari ? Imensa majoritate a tulburărilor ereditare sînt întîlnite în toată lumea şi nici una nu ajunge la asemenea frecvenţe. Răspunsul a părut dificil de dat. Homozigoţii anormali se reproduc rar. S-a remarcat că fertilitatea lor nu constituie mai mult de 20—25% din cea a homozigoţilor normali. Ca atare, în fiecare generaţie se pierde o proporţie importantă de gene *HbS*. S-a calculat că, în decurs de cîteva generaţii, procentul mutaţiei ar trebui să coboare pînă la 1—2% sau eventual ceva mai mult. Dacă totuşi el rămîne constant, înseamnă că intervine un mecanism de compensaţie. Care ? Ar fi foarte simplu să presupunem că în regiunile date apar în fiecare generaţie un număr considerabil de mutaţii specifice. Oricît de atractivă ar fi explicaţia, ea nu rezistă criticilor şi, firesţe, a fost abandonată. Atunci cînd se caută o lămurire, J.B. Haldane (1948), un cunoscut genetician englez, a avut o sugestie neobişnuită : că heterozigoţii prezintă un avantaj selectiv în mediile cu malarie, mai exact spus, cu o anumită formă de malarie şi că avantajul este în funcţie de intensitatea locală a infecţiei. Sugestia lui a generat o avalanşă de cercetări care au reliefat importanţa selecţiei naturale la om.

Iată numai cîteva dovezi[1]:

— heterozigoţii au o rezistenţă mai mare la infecţie ; fac mai rar infecţia, îndeosebi forma ei cerebrală. S-a remarcat, apoi, că în regiunile hiperendemice, acolo unde homozigoţii normali cad frecvent victima malariei şi unde homozigoţii anormali sînt aproape constant eliminaţi, frecvenţa heterozigoţilor urcă pînă la 35—40%;

[1] Maximilian C., *Polimorfismele :* în *Probleme de biologie modernă,* sub red. E. Pora, Edit. didact. şi pedag., Bucureşti 1975.

— heterozigoții au o mortalitate mai mică decît homozigoții normali și anormali. În Africa de est s-a văzut că frecvența heterozigoților crește puțin între naștere și vîrsta reproducției. Aceasta înseamnă o mortalitate preferențială ;

— heterozigoții au mai mulți copii decît homozigoții.

Dacă este adevărat că malaria singură explică marea incidență a hemoglobinei *S*, atunci urmează să mai fie adusă o dovadă : scăderea mutației în regiunile în care malaria a dispărut sau eventual în populațiile care au părăsit zonele endemice. Trebuie să scadă, deoarece a dispărut mediul favorizant. Malaria n-a dispărut încă din Africa. Există însă o populație care nu mai trăiește într-un mediu malaric de cîteva secole. Este vorba de negrii din S.U.A., ai căror strămoși au fost aduși ca sclavi, între 1520 și 1800. Ei populau coasta de vest a Africii, îndeosebi Ghana de azi. În Africa vestică, *HbS* este încă o prezență obișnuită. Frecvența ei : 20%. Se poate presupune că a rămas aceeași de cîteva secole. Se poate admite de asemenea că tot 20% era și printre sclavii aduși în S.U.A. Așa cum era de așteptat, în cadrul ipotezei, *HbS* este acum mult mai rară printre negrii americani contemporani : 5%. Explicația implică un răspuns mai complex, dar oricum un rol major l-a jucat dispariția malariei. În lumina aceleiași ipoteze, frecvența mutației rămîne ridicată în populațiile de culoare care au fost strămutate într-un mediu infectat, așa cum s-a întîmplat cu sclavii duși în unele regiuni din America de Sud. Și din nou faptele au fost în concordanță cu previziunile teoretice[1].

Acest model explică și frecvența neobișnuit de ridicată a altor boli ereditare. În toate circumstanțele se admite că heterozigoții au un avantaj selectiv. Este adevărat însă, relația dintre mediu și mutație este mult mai puțin clară. S-a sugerat, și presupunerea este plauzibilă, că heterozigoții pentru aceste mutații, de pildă pentru maladia fibro-chistică a pancreasului, au rezistat mai bine unor infecții care au dispărut sau care oricum nu mai au rol important.

Mecanismul discutat este eficient pentru menținerea polimorfică a unui caracter, dar nu poate explica menținerea simultană a mai multor caractere.

[1] Lalouel J. D., *Concentrations locales d'affections héréditaires rares*, L'Expension, Paris, 1970.

Selecţia naturală acţionează deci diferit în funcţie de mediu. Ea favorizează un genotip în anumite circumstanţe ambiante şi îl va elimina în altele.

Cel de-al doilea mecanism este mai puţin binecunoscut, el se numeşte „selecţie dependentă de frecvenţă". Vom da cîteva exemple :

L. Tinbergen a observat că acest mecanism este frecvent întîlnit în comportamentul animalelor de pradă. Păsările şi mamiferele de pradă îşi aleg victimele din mijlocul tipului obişnuit şi neglijează variantele rare. Este greu de spus cît de important este acest mecanism şi mai ales cît de răspîndit. B. Clarke a mers pe alt drum. Scopul era acelaşi. A ales dintr-o populaţie sălbatică de drosofilă, indivizi homozigoţi şi heterozigoţi, pentru una dintre cele două variante comune ale alcool-dehidrogenazei, o enzimă care converteşte alcoolul în aldehide sau acetone. Prin încrucişări dirijate a obţinut anumite procente de ouă homozigote sau heterozigote şi le-a introdus într-un spaţiu redus. A constatat că şansele de supravieţuire depind de frecvenţa enzimelor : dacă frecvenţa este mică, şansele de supravieţuire sînt mari şi diminuează paralel cu creşterea frecvenţei (fig. 30).

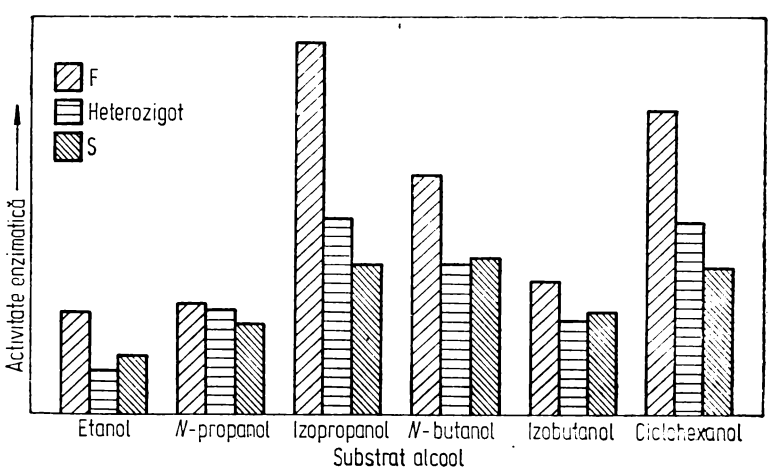


Fig. 30. Activitatea variantelor enzimei alcool-dehidrogenazei depinde de natura substratului (după Clarke, 1975).

Nu avem o explicație satisfăcătoare. B. Clarke credea că totul depinde de posibilitatea de a utiliza diferit resursele mediului. Varianta comună folosește intens componentele mediului în așa fel încît mai devreme sau mai tîrziu, mediul sărăcește și posibilitățile de supraviețuire scad. Procentul de mortalitate crește. A intervenit din nou selecția naturală.

ALT ARGUMENT

Clarke a studiat apoi activitatea diferită a variantelor enzimatice. Dacă este adevărat că enzimele se deosebesc nu numai prin mobilitate electroforetică, ci și prin activitate, atunci diversitatea enzimatică a populației este sub controlul selecției naturale. Se pare că deseori așa este.

S-a urmărit, tot la drosofilă, activitatea a două variante ale alcool-dehidrogenazei, o variantă rapidă (*F*= fast) și o variantă lentă (*S*=slow). Pe un substrat de etanol, enzima *F* este de două ori mai activă decît varianta *S*. Nu numai atît. *F* este mai puțin stabilă la temperaturi mari. În sfîrșit, cele două forme enzimatice acționează variat pe diferite substraturi de alcool (fig. 30). O asemenea diversitate nu ar putea fi cu totul întîmplătoare. Ea nu poate fi decît produsul selecției, deoarece drosofila trăiește într-o veritabilă „baie de alcool".

Cu toate acestea, mecanismul selecției naturale nu este atît de simplu. Pe măsură ce numărul informațiilor crește, sîntem obligați să ne revizuim părerile și să admitem că nu întotdeauna se stabilește o relație directă între un agent mezologic și frecvența unei sau unor gene.

Pigmentația, de pildă, a fost și mai este considerată un evident caracter rasial. Pentru antropologi, populațiile pigmentate sînt negroide, iar cele nepigmentate europoide. Cu alte cuvinte, locuitorii Africii sud-sahariene au o culoare caracteristică pentru că aparțin rasei negroide.

Pentru genetică întrebarea este alta. De ce unele populații sînt pigmentate și altele nu ? Care este avantajul selectiv al pigmentării în anumite circumstanțe mezologice ?

Culoarea pielii este condiționată de patru tipuri de pigmenți, dintre care unul singur — melanina — este responsabil de variațiile interpopulaționale. Pigmentul principal este produs de melanocite, iar acestea sînt sub control endocrin.

Formarea melaninei depinde într-o mare măsură de cantitatea de raze ultraviolete. Cu excepţia albinoşilor, toţi oamenii au posibilitatea de a se „înnegri".

Culoarea pielii variază considerabil de la o zonă geografică la alta. În general, pigmentaţia scade paralel cu creşterea latitudinii. În cadrul aceleiaşi populaţii, variaţiile sînt destul de mici.

Pigmentaţia se transmite poligenic. Nu se ştie însă cîte gene sînt implicate. Poate 4, poate 6. Lămurirea eredităţii caracterelor cantitative ar facilita înţelegerea semnificaţiei biologice a caracterului. Pînă atunci sîntem obligaţi să operăm cu ceea ce ştim. Ştim că pigmentaţia are o distribuţie geografică relativ bine definită şi că ea nu poate fi întîmplătoare. Pornind de la ideea că toţi oamenii reacţionează la radiaţiile ultraviolete, s-a sugerat existenţa unor reacţii directe între pigmentaţie şi intensitatea radiaţiilor ultraviolete. Populaţiile expuse celor mai intense radiaţii solare au şi cea mai puternică pigmentaţie : sudanezii şi aborigenii australieni. În zona temperată, radiaţia solară este mult mai slabă. În Arctica, pigmentaţia eschimoşilor este mai accentuată decît cea a europenilor, deoarece sînt expuşi nu numai radiaţiei solare, dar şi razelor ultraviolete reflectate de zăpadă şi gheaţă.

Selecţia naturală a favorizat, deci, în fiecare regiune, un anumit genotip : în zonele toride, genotipuri capabile să producă multă melanină, iar în cele temperate, genotipuri mai puţin pigmentate. Fiecare dintre ele prezintă un avantaj selectiv. Populaţiile pigmentate rezistă mai bine efectului cancerigen şi termic al ultravioletelor, mai puternice în acele zone.

Reducerea pigmentaţiei nu mai poate fi explicată în aceiaşi termeni. Probabil, este totuşi o ipoteză, absenţa melaninei facilitează pătrunderea razelor ultraviolete în piele şi, implicit, se favorizează producţia vitaminei *D* (razele ultraviolete au astfel o acţiune antirahitică) [1,2].

---

[1] Harrison G. A., *Pigmentation,* în *Human Variation and Natural Selection,* Ed. D. F. Roberts, Taylor-Francis, London, 1975, p. 179.

[2] Ceapoiu N., *Genetica şi evoluţia populaţiilor biologice,* Edit. Academiei R.S.R., Bucureşti, 1976.

Dacă presupunerile sînt corecte, atunci pigmentaţia nu poate fi altceva decît consecinţa selecţiei naturale. Dar pigmentaţia intensă din regiunile toride are şi dezavantaje.

S-a calculat că negrii absorb cu 34% mai multă energie decît albii. În condiţii excesiv de călduroase, un alb rezistă mai bine decît un negru. Rămîn apoi fără răspuns cîteva observaţii. În pădurile tropicale, numai o mică parte din razele soarelui ating suprafaţa Pămîntului. În pădurile din bazinul fluviului Zair, incidenţa razelor ultraviolete este la fel de mică ca în Europa. Cu toate acestea, populaţiile sînt extrem de pigmentate. Firește, s-au sugerat mai multe explicaţii. Fie că hominidele timpurii aveau aceeaşi culoare a pielii şi ea s-a păstrat, deoarece n-a mai fost supusă selecţiei naturale, fie că locuitorii pădurii sînt imigranţi recenţi, rupţi din populaţii intens pigmentate. Nici una dintre ipoteze n-a rezistat criticii ştiinţifice. Mai rămîne o singură soluţie — pigmentaţia ar fi rezultatul unei forţe selective diferite. S-ar putea să fie aşa, dar nu se ştie care.

Am ales acest exemplu deoarece el a constituit mult timp o ilustrare a rolului selecţiei naturale la originea diversităţii umane. El, dar nu numai el, ilustrează ideea că selecţia naturală are un rol cu mult mai mare pornindu-se uneori din dorinţa de a confirma cu orice preţ teoria darvinistă.

Să conchidem. Ce consecinţe are aşadar selecţia naturală ?

Răspunsurile sînt surprinzător de vechi. Edward Blyth (unul dintre cei care au intuit, în secolul trecut, existenţa selecţiei naturale — firește, termenul nu-i aparţie) afirma că selecţia naturală asigură stabilitatea speciei şi nu schimbarea ei. Iar Darwin susţinea că selecţia este agentul transformator. Amîndoi aveau dreptate. Selecţia este şi stabilizatoare şi direcţională. Selecţia normalizatoare elimină mutaţiile detrimentale, elimină de fapt purtătorii mutaţiilor cu efecte negative. Ea are un rol protector sau, aşa cum s-a spus, negativ. Selecţia direcţională modifică frecvenţa genelor unei populaţii ca răspuns la orice alterare majoră a mediului. Circumstanţele mezologice se pot schimba fără să antreneze extincţia unei populaţii, dacă aceasta are posibilitatea, adică structurile genetice necesare, să se adapteze. Frecvenţa genelor se modifică chiar în absenţa modificării mediului, dacă apar mutaţii avanta-

joase. Uneori, schimbarea frecvenței genelor este rapidă, de cele mai multe ori este însă lentă. Dar, așa cum admit numeroși geneticieni, multe gene se fixează în absența selecției naturale.

MICILE DIFERENȚE DINTRE SPECII

Am crezut, pînă de curînd, că diferențele morfologice, mai mult sau mai puțin importante, dintre specii sînt expresia firească a deosebirilor genetice. Între om și maimuțe ar trebui să existe un număr mare de diferențe, proporționale cu distanța genetică. Între om și cimpanzeu asemănările sînt mult mai mari decît între om și gibon, de pildă. Dar cît de mari ?

Cea mai simplă metodă pentru a analiza similitudinile genetice dintre două specii este hibridizarea *ADN*-ului, o tehnică care scoate în evidență asemănările dintre filamentele de *ADN* ale organismelor studiate. Ea a impus o primă și cu totul neașteptată concluzie — secvența nucleotidelor omului și cimpanzeului sînt practic identice. Numai 1,1% dintre ele sînt diferite. Mai exact, un filament *ADN* uman format din 3 000 de nucleotide, capabil să asigure codificarea a 1 000 de aminoacizi, se deosebește doar prin 33 de nucleotide de filamentul echivalent al cimpanzeului. Pentru a înțelege semnificația acestor valori, iată, concludent, deosebirile dintre cîteva specii (tabel nr. 3).

Tabel nr. 3. Compararea secvenței nucleotidelor în cîteva specii (după King-Wilson, 1975)

Speciile comparate	*Procentul de secvențe diferite în filamentul de ADN*	*Încadrarea taxonomică*
Om și cimpanzeu	1,1	familie
Două specii șoarece	5	specie
Două specii de broaște	14	specie
Două specii de drosofilă	19	specie

Deci, diferențele dintre om și cimpanzeu sînt mult mai mici decît diferențele dintre două specii surori.

Apoi, studiul comparat al proteinelor omului, cimpanzeului și gorilei a adus aceleași rezultate. Secvențele aminoacizilor unor proteine serice sînt virtual identice la cele trei specii. Era aproape de necrezut. Și totuși așa era.

Iată numai cîteva dovezi, rezultate din cercetările care au urmărit, cu tehnici diverse, succesiunea aminoacizilor în proteine homoloage la om și cimpanzeu (tabelul nr. 4).

Tabel nr. 4. Diferențele în secvențele aminoacizilor în polipeptidele omului și cimpanzeului (după King-Wilson, 1975)

Proteina	*Diferențele în aminoacizi*	*Situri de aminoacizi*
Fibrinopeptide A și B	0	30
Citocrom C	0	104
Lizozom	0	130
Hemoglobina alfa	0	141
Hemoglobina beta	0	146
Hemoglobina	0	146
Hemoglobina	0	146
Hemoglobina	1	146
Mioglobină	1	153
Anhidraza carbonică	3	264
Albumină serică	6	580
Transferine	8	647
Total :	19	2 633

După cum se observă, indiferent de lungimea lanțului polipeptidic, succesiunea aminoacizilor este aceeași în primele 7 polipeptide. În următoarele polipeptide au fost înlocuiți unul sau mai mulți aminoacizi. Aceasta înseamnă că în genele structurale care controlează sinteza acestor

polipeptide a avut loc substituirea unui număr echivalent de baze.

În medie, deci, 99% dintre aminoacizi sînt identici în polipeptidele omului şi ale cimpanzeului. Bineînţeles, diferenţele sînt mai mari la nivelul genelor decît la cel al proteinelor. Explicaţia este simplă : nu toate modificările nucleotidice duc la substituirea aminoacizilor (unii codoni sînt redundanţi). Apoi apar modificări, în secvenţe ale genomului, care nu sînt implicate în sinteza proteinelor.

Pornind de la aceste date, s-a calculat distanţa filogenetică dintre om şi cimpanzeu. Distanţa genetică este de 25—60 de ori mai mare decît cea dintre rasele umane. Iar între fiecare dintre marile rase umane şi cimpanzeu distanţa rămîne aceeaşi. Distanţa dintre om şi cimpanzeu este astfel mică, la fel de mică ca între două specii surori (fig. 31), comparativ cu distanţa între două specii congenerice substanţial mai mare.

Uluitor ! Toţi antropologii, şi nu numai ei, au subliniat, în cursul anilor, marile deosebiri morfologice dintre om şi cimpanzeu : volumul creierului, anatomia bazinului, a piciorului, a mandibulei... sînt diferite. De asemenea ei se deosebesc prin mod de locomoţie, mijloace de comunicaţie... De aceea ei au fost incluşi în familii separate. Acest punct de vedere este cu totul firesc pentru un morfolog. El este însă discutabil pentru un genetician [1].

Geneticienii încep să vorbească despre două fenomene distincte, despre evoluţia morfologică şi despre evoluţia

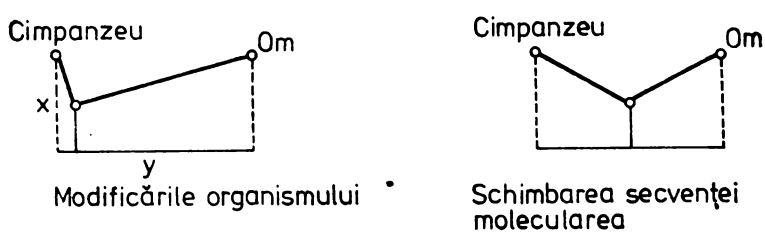


Fig. 31. Deosebirile dintre om şi cimpanzeu sînt mult mai importante la nivel fenotipic decît la nivel genetic (după King şi Wilson, 1975).

[1] Maximilian C., *Timp şi destin biologic*, Edit. ştiinţifică, Bucureşti, 1973.

moleculară. Din nou exemplul cel mai interesant îl oferă omul şi cimpanzeul. Ei s-au desprins din acelaşi strămoş comun. În timp ce linia care a dus la om a evoluat — sub raport morfologic — rapid, linia care a dus la cimpanzeu a suferit modificări mai puţin importante. Remanierile macromoleculare au fost însă la fel de importante şi într-o linie şi în alta. Aşa cum subliniau M.C. King şi A.C. Wilson (1975), modificările adaptative majore care au avut loc în ramura umană n-au fost probabil însoţite de o evoluţie accelerată a *ADN*-ului sau a secvenţei proteinelor.

Analiza pe care am prezentat-o ridică o întrebare : nu cumva diversitatea speciilor ar putea fi generată şi de altceva decît de modificarea structurii proteinelor şi, deci, de mutaţii în genele structurale ? În acest sens King şi Wilson cred, ca şi alţii, dealtminteri, că unele modificări anatomice majore sînt expresia unor mutaţii care afectează nu structura genei, ci expresia ei. Ar fi suficient să se schimbe momentul activării unei gene sau nivelul activităţii ei şi întreaga dezvoltare embrionară ar fi restructurată. Dacă ipoteza este corectă, atunci speciaţia, ca fenomen general, şi diferenţele dintre om şi cimpanzeu, în cazul de faţă, s-ar datora cîtorva modificări în sistemul regulator. Modificarea ar fi, la rîndul ei, consecinţa unui rearanjament cromozomial, a unei duplicaţii, a unei inversiuni sau a unei translocaţii. În aceste restructurări, materialul genetic rămîne acelaşi, dar se modifică contextul în care operează genele, fapt demonstrat, aşa cum s-a văzut, şi de studiul structurii fine a cromozomilor.

Mecanismul evolutiv nu exclude tipul clasic, modificarea genelor structurale.

Totul se complică. După ce am acceptat decenii că singurul factor evolutiv este reprezentat de mutaţiile genice, structurale, ne-am trezit în faţa unui fenomen nou şi deocamdată greu de lămurit.

SPECIA

Unitatea evolutivă este specia. Iar specia este un sistem genetic închis. Ea cuprinde toate populaţiile care se încrucişează liber şi dau descendenţi fertili. Diferenţele morfologice sau fiziologice, de pildă, n-au nici o importanţă. Privite din acest punct de vedere, singurul valabil,

toate populaţiile umane aparţin unei singure specii, politipică (adică cu mai multe rase, cel puţin aşa se susţinea în antropologia clasică). Dovadă, uniunile între membrii unor populaţii cu totul deosebiţi morfologic : albi-galbeni, albi-negri, negri-galbeni. Din aceste uniuni au rezultat nenumăraţi descendenţi fertili. Speciile nu schimbă însă niciodată gene cu alte specii.

Pornind de la această premisă, ne întrebăm din nou, dacă omul contemporan provine dintr-o singură specie (monofiletism) sau din mai multe (polifiletism)? Discuţia este însă într-o mare măsură inutilă. Deoarece toţi oamenii actuali aparţin unei singure specii, ei nu pot descinde decît dintr-o singură specie. Întrebarea se complică în momentul în care vrem să ştim dacă specia a evoluat în întregime, o mare parte a ei sau numai un grup restrîns.

Firește, nu poate evolua întreaga specie. Din raţiuni pe care le vom discuta mai tîrziu, numai o mică populaţie se transformă. La începuturile umanizării existau mai multe filumuri evolutive. Unul singur şi-a continuat evoluţia. Deoarece numărul indivizilor din fiecare specie era relativ restrîns, nu este greu de înţeles că din el s-a desprins un grup.

De ce rămîn speciile distincte ?

Să pornim de la definiţia dată speciei mai înainte (o populaţie care nu schimbă gene cu altă populaţie). Pentru toată genetica clasică, un grup primar se scinda şi dacă formaţiile noi nu mai aveau posibilitatea să se încrucişeze şi să producă descendenţi fertili (în acest sens trebuie înţeles schimbul de gene), în timp se diversificau şi deveneau specii distincte. Izolarea este deci — ar fi mai bine să spunem părea să fie — cauza primară a speciaţiei. Ulterior, interveneau mutaţiile, îndeosebi mutaţiile genice. Mutaţiile cromozomiale n-ar fi jucat un rol major în evoluţia lumii animale — aceasta este teoria clasică a speciaţiei.

Se presupunea — este adevărat, pe baza unui număr suficient de mare de fapte — că populaţiile au fost despărţite, de cele mai multe ori, de bariere geografice. Mai rar s-au adăugat deosebiri fiziologice sau de comportament. Oricum, trebuie să existe un zid despărţitor. Natura lui este mai puţin importantă. S-a remarcat însă că mecanismul izolant este o premisă indispensabilă începutului. Mai tîrziu, cînd schimbul de gene a devenit imposibil, cele două specii noi pot trăi alături în aceeaşi regiune.

S-au propus mai multe scheme de clasificare a mecanismelor izolatoare. În linii mari se deosebesc două categorii importante, ecologice şi genetice. În prima diviziune intră izolarea de habitat, unde fiecare specie ocupă o zonă distinctă ; izolarea sezonieră, în care speciile au perioade diferite de reproducere ; izolarea etologică, care pare să fie cea mai importantă, generată de comportamentul specific şi izolarea mecanică, întîlnită îndeosebi la insecte, artropode, moluşte, fiecare specie avînd organe genitale externe adaptate specific unui partener de sex opus. [1]

Acest tip de izolare, considerat important în genetica tradiţională, trebuie considerat totuşi ca un fenomen secundar izolării genetice.

Izolarea genetică marchează începutul speciaţiei, cel puţin la speciile superioare. O dată cu apariţia accidentului genetic, apare şi izolarea reproductivă. Încrucişarea este posibilă, dar fecundarea n-are loc sau dacă se produce, antrenează moartea timpurie a embrionului. Destul de rar, aşa se pare, se nasc hibrizi, dar ei sînt sterili.

Evident, aşa s-a întîmplat şi în istoria hominidelor. Formarea unei familii şi ulterior a unui grup cu 46 de cromozomi a separat definitiv noua linie de trunchiul primar, fiecare cu propriul său drum evolutiv. Nu ştim ce s-a întîmplat mai tîrziu şi orice ipoteză este o simplă speculaţie. Totuşi, putem admite că australopitecii robuşti, cel puţin, constituiau o specie distinctă cu alt univers genetic, deci care nu s-a încrucişat niciodată cu populaţiile Homo.

REGULILE EVOLUŢIEI

Mecanismul evoluţiei, în accepţia geneticienilor, începe să se contureze din ce în ce mai clar. Ar fi riscant să spunem că am ajuns aproape de capătul adevărului şi că anii care vin vor aduce numai detalii. Dimpotrivă, este aproape sigur că evoluţionismul actual se va transforma paralel cu achiziţiile geneticii generale.

În măsura în care datele geneticii, pe care le-am acumulat, sînt suficiente, vom încerca să conturăm cîteva din

[1] Bănărescu, P., *Principiile şi metodele zoologiei sistematice*, Edit. Acad. R.S.R., Bucureşti, 1973.

regulile evoluției [1]. Am evitat conceptul de legi — atît de drag veacului trecut —, deoarece ceea ce se numește în biologie o lege este de fapt o simplă descriere cu numeroase excepții. În ultimele decenii au fost formulate zeci de „legi". Cele mai multe sînt eronate. Vom discuta succint numai cîteva. [2]

Evoluția este ireversibilă. Este probabil fenomenul cel mai evident din istoria lumii vii. Evoluția nu revine niciodată la punctul de plecare — puținele excepții cunoscute printre animalele inferioare nu anulează regula. Genetic vorbind, nici n-ar putea fi altfel. Evoluția a însemnat restructurări cromozomiale, modificarea genelor și a frecvenței genelor. Odată un sistem genetic stabilit, el este înghețat. Orice alterare duce la moarte. Cum ar putea întîmplarea să restabilească o structură genetică mai veche și ea să asigure adaptarea ?

Evoluția este irepetabilă. Fiecare specie nouă este rezultatul unor circumstanțe unice. Atît de numeroase și atît de specifice, încît repetarea lor este imposibilă. Să presupunem, prin absurd, că în două specii surori ar apare aceleași mutații. Rezultatele ar fi total diferite, deoarece ele sînt inițial diferite genetic și deoarece trăiesc în ambianțe deosebite. Iată de ce o specie dispărută nu se va mai întoarce niciodată în freamătul lumii. Iată de ce nu mai este posibilă nașterea unor noi hominide.

Ritmurile evolutive au fost diferite. Modificările somatice apar extrem de lent. La foarte multe specii nu s-a observat nici o restructurare importantă de multe zeci de mii de ani. În condiții experimentale, ritmul este mult mai rapid. De asemenea, în condiții de izolare, evoluția are — uneori, este adevărat — un caracter furtunos.

Indiferent de circumstanțe, pașii evoluției au fost inegali. Mari la început, mai mici și mai lenți după aceea. Explicația pare simplă. La început selecția „caută" cele mai bune variante genetice. După aceea, „vrea" să păstreze ceea ce a obținut. S-ar putea ca progresul ulterior să ceară un „preț" genetic atît de mare încît să devină inacceptabil. Și dacă circumstanțele mezologice nu se modifică,

---

[1] Stugren D., *Evoluționismul în secolul al XX-lea*, Edit. politică, București, 1965.

[2] Maximilian C., *Logica evoluției biologice*, în Forum, 1972, t. IV, nr. 4, p. 78.

evoluția se oprește. Cîteva specii au rămas imobile de sute de milioane de ani. Evoluția primatelor s-a supus și ea acestei reguli. O parte dintre caractere au evoluat rapid în unele perioade, altă parte în alte perioade. În nici un caz evoluția n-a fost constantă.

Am vorbit numai despre caracterele morfologice. La nivel genic, situația este cu totul alta. Foarte rar, frecvența unor gene se modifică în decurs de cîteva zeci de generații.

Nenumărate cercetări efectuate în ultimii ani au sugerat că ritmul de substituție al aminoacizilor — și deci și al genelor — nu s-a modificat. M. Kimura (1971) a studiat rata de evoluție a unor proteine cu structură cunoscută — hemoglobină citocrom *C* — și a conchis că înlocuirea aminoacizilor s-a desfășurat uniform, indiferent de linia evolutivă. Fiecare proteină a avut propriul său ritm. Citocromul *C* a evoluat foarte lent, în timp ce hemoglobinele au evoluat de 2,5 ori mai repede. Deci proteinele ar evolua constant. Cele mai multe mutații sînt neutre și explică numărul uneori foarte mare de alele de pe un locus dat. Nu toți aminoacizii au fost substituiți în cursul evoluției. Înlocuirea unora alterează profund structura proteinei și astfel scade fittness-ul individual.

Acceptînd premisa că rata de mutație a fost constantă, M. Kimura a calculat momentul în care două specii s-au separat dintr-un ascendent comun. Calculele lui concordă cu cele ale paleontologiei clasice. Astfel, linia care a dus la om s-a separat de linia care a dus la crap acum 350—400 de milioane de ani [1].

Inițial, datele lui Kimura au fost primite fără prea multe rezerve. Mai tîrziu s-a văzut că nici rata de evoluție a genelor n-a fost invariabilă. Dimpotrivă, în unele perioade evolutive au apărut mult mai multe mutații, iar în altele mult mai puține decît postulase Kimura.

Evoluția a fost oportunistă. În natură nu există nici un scop. Evoluția n-a „urmărit" niciodată apariția unei specii desăvîrșite, un final al „eforturilor" ei de miliarde de ani. A ales din ceea ce a găsit, din ceea ce a creat întîmplarea și necesitatea. A selecționat organismele care se pot adapta.

---

[1] Maximilian, C., Duca-Marinescu D., *Evoluția nedarviniană*, în *Probleme actuale de biologie*, Edit. didactică și pedagogică, vol. II, 1975, p. 130.

Dacă vrem să atribuim selecției vreun scop, atunci a avut unul singur — să asigure organismelor adaptarea la mediu. Nu trebuie totuși uitat însă, așa cum s-a subliniat de nenumărate ori, că omul a introdus conceptul de finalism în evoluție.

Evoluția și progresul biologic. Orice modificare care permite organismului să se adapteze mai bine la mediu, constituie un progres. Privit ca atare, progresul face parte integrantă din evoluție. Drumul spre omul actual a fost presărat de numeroase transformări care au făcut posibilă adaptarea la orice condiții de mediu și valorificarea tuturor posibilităților mezologice. Progresul n-a fost însă un fenomen general și continuu. Este un adevăr larg admis în biologie, că progresul și, implicit, avantajul selectiv depind de mediu. Ceea ce este un avantaj într-un mediu poate fi un dezavantaj în altul. Acesta este unul dintre adevărurile fundamentale ale geneticii.

Nu de puține ori evoluția nu duce la progres, ci la o specializare strîmtă care închide toate drumurile progresului. Dealtminteri, A. Huxley remarca odinioară că toate tendințele evolutive, cu excepția celui care a dus la om, s-au oprit încă din pliocen.

Evoluționismul rămîne una dintre temele cele mai actuale ale geneticii. Este cert că în viitorul apropiat vom avea o altă imagine a complexului de factori care a generat evoluția.

*

În mod firesc, problemele evoluționismului au preocupat literatura științifică scriindu-se mii și mii de tomuri. La noi în țară, din lunga listă de volume consacrate acestei teme, pe lîngă cele citate deja, vom reaminti și altele : N. Ceapoiu, *Genetica și evoluția populațiilor biologice* (1976) ; M. Tufescu, *Evoluția speciilor animale* (1976) ; N. Botnariuc. *Biologie generală* (1974) ; P. Raicu, Veronica Stoian, Măriuca Nicolaescu, *Mutațiile și evoluția* (1974) ; P. Raicu, *Genetica* (1974), V. Săhleanu, *Eseu de biologie informațională* (1973), N. Botnariuc, *Organizarea și evoluția materiei vii* (1967). Pentru istoria evoluționismului, informații deosebit de importante pot fi găsite în : V. Preda, *Tratat elementar de antropologie* (1974), L. Blaga, *Aspecte antropologice* (1976), P. P. Negulescu, *Scrieri inedite. Problema cosmologică* (1977).

CAPITOLUL 7

DRUMUL UMANIZĂRII

Decenii la rînd s-a considerat că primele organisme au apărut în cambrian. A trebuit să apară micropaleontologia pentru a coborî începuturile populării Pămîntului cu multe sute de milioane de ani. Dacă estimările actuale sînt exacte, atunci primele organisme au populat Pămîntul în urmă cu cel puţin 3 miliarde de ani. Sînt stromatolitele — formaţiuni similare unor foiţe — constituite din alge microscopice mineralizate. Toate aparţin precambrianului. Este aproape uluitor cît de rapid s-au constituit primele microorganisme pe planeta noastră. În numai un miliard de ani după apariţia Terrei (tabelul nr. 5).

Dincolo de 3 miliarde de ani începe necunoscutul. Este adevărat, s-au găsit chiar şi în straturi mai vechi de 3,4 miliarde de ani formaţiuni foarte simple, sferice, considerate uneori primele „organisme", dar dovezile nu sînt concludente. Meteoriţii ar fi putut conţine obiecte sferoidale cu totul similare. Apoi, structuri similare pot fi obţinute în laborator şi n-au nici una dintre caracteristicile organismelor. În rocile anterioare acestei vîrste nu s-a găsit nici o urmă de activitate biologică.

Evoluţia începuturilor rămîne plină de incertitudini. Descoperirea nucleului a constituit unul dintre evenimentele majore ale istoriei „vieţii". Nucleul a făcut posibilă evoluţia. Primele celule nucleate n-au decît un miliard şi jumătate de ani, iar primele forme cu reproducere sexuală au apărut 500 de milioane de ani mai tîrziu. De acum încolo, drumul tentativelor evolutive este liber.

I. Biberi [1] reamintea cîndva, impresionat — ca toţi cei care s-au aplecat asupra diversităţilor „vieţii" — că pe

[1] Biberi, I., *Viaţa şi moartea în evoluţia universului.* Edit. Enciclopedică română, Bucureşti, 1971.

Tabel nr. 5. Marile etape ale evoluției vieții în precambrian (după J.W. Schopf, 1975)

	Vîrsta aproximativă în milioane ani
Limita precambrian-cambrian	600
Originea ființelor macroscopice	800
Originea protistelor prădătoare	800
Dezvoltarea sexualității — cu meioză	1 000
Originea celulelor nucleate — cu meioză	1 500
Apariția atmosferei oxigenate	2 000
Microbiotele producătoare de O_2 sînt larg răspîndite	2 300
Stromatolitele cele mai vechi cunoscute	3 100
Apariția vieții microscopice	3 300
Cele mai vechi roci sedimentare cunoscute	3 750
Formarea Pămîntului	4 500

Pămînt și-au făcut apariția, într-un ritm inegal, cam 500 000 000 de specii de animale și vegetale. Acum Terra este populată doar de vreo 300 000 de specii vegetale și cel puțin 1 200 000 de specii animale. De fapt, inventarul nu s-a terminat încă. Biologii anunță în fiecare an descoperirea altora, a aproape 5 000 de specii vegetale și a unui număr dublu de specii animale. Nimeni nu știe, evident, unde este plafonul. Nimeni nu știe, de asemenea, cîte dintre ele sînt realități biologice sau numai creații artificiale, născute din dorința atît de omenească de a descoperi și, de ce nu, uneori de a-ți lega numele de o

descoperire. Nu are însă nici o importanță. Prețios rămîne faptul că „viața", odată apărută, s-a ramificat permanent, în forme mereu mai variate.

Nu vom urmări evoluția ca fenomen general, ci ne vom opri asupra ultimelor 33 de milioane de ani, asupra acelei perioade „fierbinți" în care s-au conturat speciile din care se va desprinde ramura *Homo*.

INCERTITUDINILE ÎNCEPUTULUI

Cînd paleontologul englez R. A. Dart a anunțat descoperirea primei maimuțe-om — a lui *Australopithecus africanus*, la Taung, în Africa de Sud — se credea că s-a găsit mult așteptatul inel de legătură dintre maimuță și om (1925). Este drept, uneori copilul de la Taung era privit drept o maimuță, dar indiferent de părerile antropologilor, ființele care anunțau primul om, trebuie să-i fi fost asemănătoare.

Și Africa a devenit ținta paleontologilor. Aici se căutau, și continuă să se caute, într-o atmosferă de entuziasm, începuturile umanizării. De-a lungul faliei Gregory, o porțiune din marele graben lung de aproape 4 000 de kilometri, care se întinde din Africa de Sud pînă în Etiopia, au ieșit la suprafață numeroase resturi fosile. Totul pare să confirme presupunerea lui Darwin că Africa a fost „leagănul omenirii".

Datorită unor spectaculoase descoperiri, din ultimele decenii, imaginea noastră despre primii pași ai umanizării s-a schimbat însă. Avem certitudinea că Africa de acum cîteva milioane de ani (și poate întreaga Lume Veche) s-a transformat într-un vast cîmp experimental, în care natura trăia momente unice, hotărîtoare pentru întreaga istorie a Pămîntului. Atunci, mai multe maimuțe băteau la marea poartă a umanizării. Nu vom ști niciodată cîte. Știm doar că una singură a reușit. Celelalte au eșuat și au intrat în uitare.

În 1974 se admitea că punctul de plecare al tuturor hominidelor l-a constituit Ramapithecus — o maimuță născută în urmă cu cel puțin 18 milioane de ani, în Africa — mobilă, uluitor de mobilă, care a cucerit încet Europa și Asia pînă în India. Ea a persistat, din rațiuni cu totul

necunoscute, neschimbată aproape 10 milioane de ani. Dar acum 8 sau 10 milioane de ani a început să se diversifice şi numai în cîteva milioane de ani s-au conturat mai multe linii evolutive. Poate că la baza acestui fenomen au stat schimbări climatice drastice ; poate ! (tabel nr. 6).

Tabel nr. 6. Scara timpului hominidelor (după S. Fleming, 1976)

c. 33 milioane ani	— *Oligopithecus savagei,* cel mai vechi hominid fosil (Fayoum, Egipt).
c. 28 milioane ani	— pongidul *Aegyptopithecus zeuxis* şi gilobatidul *Aelopithecus chirobates* — coexistă în Fayoum.
c. 19 milioane ani	— pongidelè reprezentate de diferite specii de *Dryopithecus* (africanus, nyanzae, major, gordoni, vancouveringi), hilobatide reprezentate de specii de *Limnopithecus* în Africa de est — Songhor, Koru, Napak.
c. 17 milioane ani	— cele mai timpurii hominide apar în Europa, la Klein, Hadersdorf (Austria).
c. 14 milioane ani	— are loc dihotomia hominide-pongide, apare *Ramapithecus wickeri,* distinct de formele evoluate de *Dryopithecus.*
c. 12 milioane ani	— prima evidenţă a hominidelor în afara Africii, la Siwaliks (India) — *Remapithecus punjabicus.* Pongidele sînt reprezentate de noi specii de *Dryopithecus — indicus* şi *sivalensis,* iar cele europene de *D. fontani* şi *D. laietanus.*

c. 11 milioane ani	— în Kenja, pe marginea lacului Baringo, s-a găsit un molar, singura evidenţă a hominoizilor.
c. 5,5 milioane ani	— mandibula de *Australopithecus africanus* de la Lothagam redeschide lista hominidelor fosile din Africa.
c. 5 milioane ani	— specia *Homo (?)*, un fragment de braţ găsit la Kanapoi.
c. 3,5 milioane ani	— dihotomia *Homo-Australopithecus* — demonstrată de resturile fosile de la Laetolil (Tanzania) şi Hadar (Etiopia).
c. 3—2,1 milioane ani	— *Australopithecus africanus*, găsit în Africa de Sud, la Sterkfontein şi Makapansgat deschide linia hominidelor fosile. Linia *Homo* continuă în Africa de est cu craniul 1470 de la Koobi Fora (Lacul Rudolf).
c. 1,8 milioane ani	— *Australopithecus boisei* şi *A. robustus*, găsite la Olduvai.
c. 1,6 milioane ani	— primii *Homo erectus*, în Kenia.
c. 1,3 milioane ani	— cea mai veche „industrie" de toporaşe de piatră de mînă (Olduvai şi Natron — Tanzania).
c. 1,1 milioane ani	— *Homo erectus*, în valea Olduvai.
c. 1,0—0,6 milioane ani	— *Homo erectus* se răspîndeşte în Lumea Veche.

Nimic nu este mai dificil decît încercarea de a ordona resturile fosile descoperite în zorii umanizării, în Africa. Orice tentativă — inclusiv cea de faţă — are un caracter

provizoriu. De la început sîntem puşi în faţa unei alternative extrem de dificile. În urmă cu cîteva milioane de ani, Africa era dominată de o singură linie de hominide şi întreaga diversitate de forme nu era nimic altceva decît expresia variabilităţii individuale, sau, dimpotrivă — aşa cum spuneam încă de la început —, mai multe specii de maimuţe încercau să devină oameni ? Prima ipoteză este cea mai puţin plauzibilă. Aceasta nu înseamnă că nu are apărători. S-a afirmat că toate hominidele străvechi aparţin unei singure specii — *Australopithecus africanus*. Este părerea lui C. L. Brace şi M. H. Wolpoff (1975).

Totuşi, un asemenea punct de vedere, remarcam şi mai sus, este improbabil. Cei mai mulţi paleontologi cred că în Africa au existat cel puţin două linii evolutive, mai probabil trei sau chiar patru.

O primă tentativă de umanizare este cunoscută doar printr-o parte de mandibulă, descoperită pe marginea lacului Rudolph, în 1972. Reprezintă ea singura urmă a unei largi populaţii sau este un simplu accident păstrat prin şansă ? Nu ştie nimeni.

Mult mai clară este linia robustă a australopitecilor (*Australopithecus robustus* sau *Paranthropus robustus*). Pare să se fi format acum ceva mai puţin de 3,5 milioane de ani şi a supravieţuit aproximativ 2,5 milioane de ani. Ramura pornise pe drumul umanizării. Reprezentanţii ei aveau mers biped. Cel mai cunoscut reprezentant al grupei este *Zinjanthropus boisei*, găsit în „fabulosul defileu" de la Olduvai (Tanzania). Surprinde prin puternica lui creastă sagitală, la fel de puternică ca cea observată la unele gorile şi mult mai proeminentă decît a oricărui alt parantrop. Torusul supraorbital este impresionant. Capacitatea craniană este însă relativ mare — 600—700 cm^3. Poate cu *Zinjanthropul* s-a terminat una dintre marile aventuri ale umanizării. Evoluţia unei specii atît de specializate părea imposibilă. Nimic nu le împiedica însă să supravieţuiască ca atare. Dacă s-ar fi întîmplat aşa, am fi putut analiza de pe alte poziţii „capriciile" evoluţiei.

S-a vorbit mult despre cauzele dispariţiei lor. Nu sînt, bineînţeles, decît ipoteze. Se crede că parantropii mai puţin favorizaţi evolutiv au fost împinşi de forme mai evoluate spre periferiile Africii, spre ţinuturile cele mai puţin ospitaliere. Acolo ar fi dispărut, incapabili să se adapteze la mediu sau poate vînaţi de australopiteci.

Dar problemele nu s-au terminat. În Asia, întîmplarea a pus în mîna antropologilor cîteva resturi fosile neobișnuite. Ele au fost incluse într-o specie aparte — aceasta este cea mai mare slăbiciune a zoologilor (!) — *Meganthropus paleojavanicus.* Numele spune multe. *Meganthropus* — cunoscut doar prin maxilarul inferior și cîțiva dinți — era foarte robust, mult mai puternic decît omul contemporan. El rămîne o ființă enigmatică. Atîta vreme cît nu se va descoperi și craniul, va fi imposibil de spus dacă era un parantrop sau un pitecantrop. În orice caz este la fel de vechi ca și cel mai vechi pitecantropi, aproape 1 milion de ani (sau, după alte păreri, 2 milioane de ani).

O grupă privilegiată — cel puțin în literatura antropologică — este cea a australopitecilor. Au fost primii cunoscuți și de cîteva decenii generează numeroase discuții. Multă vreme — mai bine spus atîta timp cît nu se cunoșteau forme contemporane, dar mai evoluate — s-a presupus că ei au constituit prima specie *Homo.* Prezumțiile nu erau nejustificate. Ei aveau multe trăsături de hominide : mers biped și oase lungi cu aspect modern ; craniul avea însă proporțiile craniului de maimuță, dar conturul sugera viitorul om. Capacitatea craniană era variabilă, dar — în general — era mai mare decît a maimuțelor de azi. În 1963, o descoperire senzațională, atunci, aruncă primele mari îndoieli asupra rolului australopitecilor. Tot la Olduvai, soții Leakey au scos la suprafață urmele unor hominide neobișnuite, ale unor ființe cu membre inferioare cu totul asemănătoare celor ale lui *Homo sapiens,* care putea să aibă 120 cm înălțime și al cărui craniu, cu capacitate relativ mare — 500—650 cm^3, se deosebea simțitor de cel al australopitecilor cunoscuți. L-au numit *Homo habilis* și l-au considerat primul reprezentant al liniei *Homo.* A fost găsit în straturi vechi de aproximativ 2 milioane de ani (fig. 32).

Nici astăzi nu s-a ajuns la un acord asupra poziției sistemice a lui. După ideile lui D. Pilbeam și S. J. Gould (1974) — pentru a nu cita decît una dintre ultimele ipoteze — *Homo habilis* are dreptul la un loc aparte în lumea hominidelor de acum cîteva milioane de ani ; cu el începe linia *Homo.* Australopitecii și parantropii sînt simple tentative eșuate de umanizare. Se pare totuși că *Homo habilis* este un australopitec tardiv. El ar putea fi scos de pe linia

Fig. 32. Cele patru drumuri ale evoluției hominidelor.

umană, deoarece în același timp cu el trăiau hominide mult mai evoluate.

Faptele, și așa complicate, au devenit și mai neclare odată cu descoperirea în China a unor dinți, probabil de australopitec. Spunem probabil, deoarece n-ar fi exclus ca ei să fi aparținut lui *Homo erectus.*

Dacă timpul va dovedi că australopitecii au populat China și parantropii Djawa, va trebui din nou să ne revizuim părerile asupra evoluției umane. Poate cîndva vom admite că strămoșul lui *Homo* și-a întins stăpînirea asupra Africii, Asiei și Europei. Apoi, în regiuni cu condiții de mediu extrem de deosebite, evoluția a continuat spre forme oarecum similare.

În cea mai mare parte a locurilor unde s-au găsit resturile lui *Homo* s-au descoperit și australopiteci. O asociație care nu poate fi întîmplătoare — cel puțin aceasta este părerea lui B. Blumenberg și N. B. Todd (1974) — și care ar fi fost unul dintre acei factori imprevizibili care au hotărît destinul unor specii.

Dacă într-adevăr a fost așa, atunci între cele două genuri au existat relații speciale cu valoare adaptativă. Care ? Poate, împreună, rezistau mai ușor animalelor de pradă din jur. Mai probabil, micile grupe de *Homo* vînau, iar grupele de australopiteci îi urmau pentru a strînge resturile animalelor vînate. *Homo* i-a tolerat atîta vreme, cît vînatul era abundent.

Odată cu apariția lui *Homo erectus,* australopitecii au dispărut. N-ar fi exclus ca *Homo erectus* să fi dezvoltat mijloace de apărare mai eficiente, față de animalele de pradă și astfel relațiile cu australopitecii să fi devenit mai puțin importante. Sfîrșitul asociației a însemnat și dispariția australopitecilor. Ipoteza este greu de susținut, dar n-avem alta mai plauzibilă.

HOMINIDELE TIMPURII

În timp ce australopitecii și parantropii „încercau" să-și continue drumul, își anunța apariția un grup de hominide, cîștigătoarele competiției. În lipsa unei idei mai bune a savanților, aceste hominide au fost numite „homi-

nide timpurii". Se pare că ocupau o bună parte din Africa de est. Cîteva dintre ele sînt celebre.

Lucy. Lucy este numele unei celebre eroine dintr-o melodie lansată de nu mai puţin faimoasa formaţie a „Beatles"-ilor. Probabil, îndrăgostiţi de ea, membrii echipei care săpau în Afar (Africa de est) i-au dat numele uneia dintre cele mai importante descoperiri paleoantropologice ale acestui secol. Şi astfel, Lucy a intrat în galeria marilor personalităţi ale evoluţiei umane. Aşa cum spuneam, Lucy a fost găsită la Afar, acum un deşert dezolant, străbătut uneori de populaţia afari, situat la 200 de kilometri vest de golful Aden. Probabil, cu mii de ani în urmă, Afarul era o savană şi poate la fel era cu cîteva milioane de ani mai înainte, atunci cînd a văzut apariţia celui mai vechi reprezentant al liniei *Homo*, a lui Lucy. S-a păstrat surprinzător de mult, aproape 40% din schelet.

Atunci cînd studiul va fi terminat, vom şti multe despre începuturile umanizării. Nu s-a stabilit vechimea exactă a resturilor fosile. După toate probabilităţile, Lucy are 3—4 milioane de ani.

Lucy era un mic hominid de 20—22 de ani, a cărui înălţime nu depăşea 120 cm, cu mers drept, cu oase lungi, aproape moderne. Pe baza acestui element, nu există încă alte date, Lucy a fost considerată provizoriu, capătul de linie *Homo*.

La fel de vechi sînt fosilele descoperite, tot în Afar, de echipa lui Don Johanson. Aici, în acest „vis" al paleontologilor, şansa a păstrat resturile a doi copii de 4—5 ani şi ale mai multor adulţi (3—5). Din tot ceea ce a găsit, Johanson a reconstituit o mînă despre care se spune că ar fi fost la fel de mobilă ca mîna omului actual.

Craniul 1470. Faimosul „craniu 1470" — descoperit pe marginea lacului Rudolph, în Kenya — este mult mai tînăr decît Lucy, aproximativ 2 600 000 de ani. Despre el se ştie deocamdată puţin. Avea o capacitate craniană surprinzător de mare — 800 cm^3 —, semnificativ mai mare decît a tuturor contemporanilor săi. În acelaşi strat s-au găsit şi cîteva oase lungi. Aşa cum se presupune, aparţin unei fiinţe cu mers biped, aproape perfect.

În grupul acestor hominide au fost incluse și alte fosile, mai puțin bine păstrate.

*

Să încercăm să reconstituim această lume veche, a cărei existență nici nu o bănuiam în urmă cu două decenii. Era o populație cu multe caractere umane, cu capacitate craniană mare și înălțime de 120 cm, ceva mai mică decît a pigmeilor din bazinul fluviului Congo. Nu știm cînd au dispărut ultimii reprezentanți ai acestei lumi. Bănuiam însă că grupe mici de supraviețuitori cutreierau încă Africa de acum un milion de ani, după ce au fost contemporani, cel puțin cîteva zeci de mii de ani, cu *Homo erectus*.

HOMO ERECTUS

La început a fost o sugestie. Într-una din înflăcăratele lui prelegeri, E. Haeckel a presupus că cel mai vechi reprezentant al omului ar trebui căutat în regiunea indo-malaeză, acolo unde există încă orangutani. L-a ascultat Eugen Dubois, un anatomist din Amsterdam și un evoluționist convins. A plecat spre Djawa, în 1887, și doi ani a răscolit zadarnic peșterile. În 1889 a aflat despre descoperirea unui craniu fosil la Wadjak, pe coasta sudică a insulei. S-a dus acolo și un an mai tîrziu a găsit un nou craniu asemănător primului exemplar. Craniile erau însă relativ recente. Dubois căuta începuturile omului, acel inel de trecere între maimuță și om. În 1890 a descoperit, la Kedung Brebus, la vreo 40 kilometri sud-vest de Trinil (Djawa) o calotă craniană și alte cîteva resturi, pe care le-a atribuit unui cimpanzeu (deși această maimuță n-a trăit în Asia). Doi ani mai tîrziu, a găsit în același loc un femur, care nu se deosebea cu nimic de acela al unui om modern. Și, aproape firesc, nimeni n-a acceptat ideea că femurul și craniul ar putea aparține aceluiași individ. Așa a început istoria pitecantropilor.

Din motive pe care nu le vom ști niciodată, E. Dubois a înconjurat cu tăcere descoperirile sale. De-abia în 1918 a vorbit despre ele și de-abia în 1922 a publicat o descriere amănunțită. Totul este misterios în istoria descoperirilor de la Trinil. De atunci Djawa a rămas cel mai bogat rezervor de „pitecantropi". Aria lor de răspîndire a fost permanent extinsă, au fost găsiți în R. P. Chineză, în Europa și în Africa.

Așa cum s-a întîmplat, și se mai întîmplă în paleontologie, fiecare rest uman a fost atribuit unei specii — *Pithencanthropus erectus, Sinanthropus pekinensis...* Sub influența geneticii, paleontologia a reanalizat resturile osoase și a remarcat că diferențele dintre fosilele din Djawa și cele din China, de pildă, nu sînt atît de mari încît să justifice separarea lor în specii distincte. Mult mai firesc ar fi ca toate să fie incluse într-o singură specie — *Homo erectus* (omul cu mers biped) *(H. erectus erectus* i se spune *Pithecantropusului erectus,* iar *H. e. pekinensis* a fost *„rebotezat"* sinantropul).

Homo erectus rămîne, prin întreaga lui înfățișare, un important pas înainte în evoluția omului. Craniul era lung și scund, cu frunte fugindă și torus supraorbitar deosebit de puternic. Capacitatea craniană era relativ mare, între 900 și 1 300 cm^3. Reliefurile osoase erau proeminente, dovadă a unei musculaturi puternice.

La Sangiran s-au găsit două cranii care păstrau cîteva părți din masivul facial. Surpriza a fost mare. În locul unei fețe primitive era o față evoluată, toate proporțiile păstrate, bineînțeles : largă și proiectată înainte ca și la fosilele mai vechi, fără fose canine, cu nas larg, orbite rectangulare și profunde. Mersul era biped, fără să atingă însă perfecțiunea mersului omului modern. Înălțimea, dacă a fost corect estimată, între 170—180 cm [1] (fig. 33).

În Asia de est și sud-estică, în China și Indonezia, regiunile care au dat cele mai numeroase resturi de *Homo erectus,* drumul omului, pînă la nașterea „pitecantropilor" și „sinantropilor", este practic necunoscut. Așa încît nu ne rămîne decît să încercăm să-i plasăm în timp, așteptînd ca descoperirile viitoare să ne lămurească dacă dintr-un punct comun — să spunem *Ramapithecus* — evoluția a continuat independent în Lumea Veche sau dacă — ceea ce pare mai probabil — un hominid asemănător lui Lucy a plecat să cucerească Pămîntul și el a generat toate populațiile lui *Homo erectus.*

În Africa, evoluția pare mai simplă. *Homo erectus* derivă din *Homo timpuriu.* El, *Homo erectus,* a apărut la începutul pleistocenului mijlociu — în urmă cu aproxima-

[1] Maximilian, C., *Evoluția biologică a omului,* Edit. politică, București, 1972.

Fig. 33. Reconstituirea unui pitecantrop — *Pithecantropus erectus* (după Soejno, 1969).

tiv un milion de ani — şi ar fi supravieţuit pînă acum 400—500 de mii de ani. În Djawa ar fi apărut ceva mai tîrziu, acum 800 000 de ani şi unul dintre ei, *Homo erectus soloensis*, pare să fi rămas pe „cîmpul de luptă" pînă acum 200 000 de ani. Ultimii „luptători" au fost contemporani cu primii sapiens. Ceilalţi *Homo erectus* din China şi din Europa (Vértesszőllős — R. P. Ungară şi Heidelberg — R.F.G.) sînt mult mai tineri, de aproximativ 500 000 de ani. Această schemă are o logică perfectă. Ultimele descoperiri au complicat însă încă o dată antropogeneza. La începutul anului 1976, Richard Leakey a găsit, în nordul Kenyei, o nouă fosilă „senzaţională", veche de 1,6 milioane de ani. Dintr-o dată toate faptele s-au schimbat. Geneza lui *Homo erectus* trebuie să fi început cu cel

puţin cîteva sute de mii de ani în urmă. Atunci cînd înflorea lumea australopitecilor şi a succesorilor lui Lucy, într-un colţ al Africii se contura marele cîştigător, *Homo erectus.*

DESTINUL „PITECANTROPILOR"

Pentru R. Leakey, *Homo erectus* este o simplă ramură colaterală a liniei care a dus la om. Cu caracterele lui masive şi oarecum primitive, nu putea genera un om atît de evoluat ca presapiensul despre care vom vorbi mai departe. Dacă au dispărut, trebuie să reluăm întrebarea : de ce ? Dacă estimările lui Teuku Jacob (1975) sînt corecte, atunci numai în Djawa pleistocenă ar fi trăit aproximativ 125 000 de pitecantropi. Este greu de presupus că au fost exterminaţi de un hominid mai evoluat, deoarece pînă acum nu s-a găsit nici o urmă de neandertalieni (aceasta nu exclude posibilitatea existenţei lor).

Jacob aducea în discuţie o serie de ipoteze : infanticidul şi gerontocidul ca soluţii extreme pentru a rezolva problema hranei ; reducerea treptată a numărului de copii, datorită diminuării rezervelor alimentare ; apariţia unor epidemii. Chiar dacă pitecantropii ar fi dispărut, indiferent cum, este, teoretic cel puţin, aproape exclus ca toate populaţiile lui *Homo erectus* să fi avut acelaşi destin. Cei mai mulţi antropologi cred că *Homo erectus* şi-a continuat cursa. Numai timpul va demonstra, totuşi, dacă *Homo erectus* este cel mai spectaculos eşec al evoluţiei sau veriga firească dintre hominidele timpurii şi omul sapiens.

O LUME DISCUTATĂ

Cînd Schafhausen — un binecunoscut anatomist din Bonn — a văzut craniul descoperit pe valea lui Neander (1856) [1], a spus că el aparţine „unei rase barbare şi sălba-

[1] Deseori în literatura noastră antropologică, ca şi în celelalte ţări dealtminteri, se susţine că Neanderthal ar fi valea unui rîu care se varsă în Düssel. De fapt este vorba despre Joachim Neander,

tice" (A. H. Brodrick, 1964) [1]. Nu, a susţinut antropologul Pruner Bay, omul din Neanderthal „era un celt [2] — care semăna oarecum cu un irlandez modern, cu o organizare mintală coborîtă". Este sigur un craniu anormal — a afirmat secolul trecut R. Virchow — şi opinia lui a dominat mulţi ani antropologia. Puţini au înţeles semnificaţia exactă a craniului. E. Huxley l-a considerat o varietate primitivă de om „diferită de sapiens", dar nu cu totul distinctă anatomic". W. King, profesor la colegiul Queen, a văzut în el o specie *Homo,* care a trăit în epoca glaciară.

Istoria neandertalienilor a debutat furtunos. Şi, de un secol, rămîne unul dintre subiectele cele mai „calde" ale antropologiei.

În 1906, în plină gîndire darvinistă, Gustav Schwalbe, anatomist şi antropolog din Strassbourg, propune prima schemă a evoluţiei hominidelor, bineînţeles pe baza puţinelor materiale cunoscute. După părerea lui, cea mai veche populaţie umană era constituită din „pitecantropi". Ei au evoluat şi au dat naştere neandertalienilor *(Homo neanderthalensis)* pe care mai tîrziu, fără nici o explicaţie, i-a numit *Homo primigenius.* Ultimul apărut a fost *Homo sapiens fossilis.* Neandertalienii ar fi fost deci un inel de legătură între formele primitive de pitecantropi şi omul modern. Această ipoteză a circulat mult timp în antropologie şi paleontologie.

Cam în acelaşi timp, un alt antropolog celebru, francezul M. Boule, conchidea că neandertalul era mult prea divergent pentru a constitui o etapă în evoluţia omului.

Deşi apăruţi mai de timpuriu (începînd din glaciaţia Riss), neandertalienii au fost singurii stăpîni — aşa se pare — ai Europei în timpul ultimei perioade glaciare — Würm — perioadă care a început în urmă cu 70 000—80 000 de ani. Au atins un maximum de dezvoltare în ultima etapă, în Würm recent. Înfăţişarea lor este bine cunoscută. Erau mai curînd scunzi şi îndesaţi, cu oase

---

un tînăr din Bremen, care făcea lungi călătorii pe valea rîului Düssel. Aici a compus numeroase imnuri care se cîntă şi azi. În amintirea lui, oamenii din Düsseldorf au numit acea porţiune a văii Düsselului, Neanderthal.

[1] Brodrick, A. H., *Man and His Ancestry,* Fawcett Publ., New York, 1966.

[2] Celt = nu are nici o semnificaţie exactă.

masive și cu articulații puternice, semn al unei forțe musculare neobișnuite. În linii mari oasele lungi sînt cu totul similare cu cele ale omului modern. Craniul este însă caracteristic. Dacă îl comparăm cu cel al unui om actual, el este primitiv. În același timp el este însă evoluat, dacă îl comparăm cu craniul lui *Homo erectus*.

Craniul unui neandertalian tipic — ales firește arbitrar — este mai alungit, mai scund și mai larg decît al lumii actuale. Fața îl deosebește ușor de urmașii lui ; deasupra orbitelor se întinde un torus (arcade supraorbitare) bine dezvoltat, care adăpostește sinusuri frontale largi. Orbitele sînt mari, profunde și rotunde. Cavitatea nazală era largă, iar nasul proeminent. Tipic pentru neandertalieni este fața puternică. Dacă se mai adaugă și faptul că dinții erau plasați înainte în raport cu masivul facial și mandibula și că ultima nu avea bărbie sau avea doar o schiță, avem o imagine suficient de clară. Firește, diversitatea individuală era mare.

ÎN AFARA EUROPEI

Asia și Africa n-au părăsit scena evoluției omului. Au trăit ca și Europa succesele și eșecurile evoluției. Știm însă destul de puțin despre drumurile hominidelor în ultimele sute de mii de ani. În Africa s-au descoperit numai două cranii neandertaliene. Primul a fost găsit la Broken-Hill, în Zambia, în 1921. Celălalt, la Saldanha, la nord de Cape Town [1].

Mult timp s-a bănuit că omul de la Broken-Hill a fost contemporan cu neandertalienii europeni. De curînd, o nouă analiză a animalelor găsite în peșteră (în afară de resturile neandertaliene) și mai ales o nouă datare au demonstrat că el are o vechime de aproximativ 100 000 de ani, mult mai mare deci decît a neandertalienilor clasici europeni. Și înfățișarea lor este mai primitivă. Chiar și capacitatea craniană este inferioară mediei neandertalienilor europeni. A fost inclus printre neandertalieni, așa cum a fost inclus și omul de la Saldanha, doar pentru că avea un craniu scund și burelete supraorbitare puternice.

[1] Feustel R., *Abstammungsgeschichte des Menschen*, G. Fischer, Jena, 1976.

Ei sînt produsul dezvoltării locale a unei linii care şi-a terminat evoluţia. În acelaşi timp, Africa „vedea" evoluînd o linie care ducea la *Homo sapiens sapiens*. Din această tentativă s-a păstrat un singur document — craniile descoperite de Richard Leakey, în 1967, la Omo, în Etiopia. Ele seamănă cu cele de la Skhul şi Qafzeh, unele sînt moderne, altele arhaice. Straturile în care au fost găsite nu sînt prea vechi — 37 000 de ani —, dar se poate afirma, cu certitudine, că în spatele lor stau multe zeci de mii de ani de istorie.

NEANDERTALIENII DIN ASIA NORD-ESTICĂ

Mult mai puţin clară este situaţia neandertalienilor din Asia sud-estică. Pe marginea rîului Solo din Djawa s-au găsit mai multe cranii primitive — masive, cu torus supraorbitar puternic, cu o capacitate cranianã mică. Faţa lipseşte. Ele au similitudini cu craniile mai vechi ale lui *Homo erectus* şi sînt descendenţii lor direcţi. Ca şi neandertalienii clasici africani, n-au participat direct la formarea omului actual. Pentru mulţi antropologi ei ar putea fi consideraţi chiar reprezentanţii caracteristici ai lui *Homo erectus*.

LA O EXTREMĂ

Părerile asupra locului neandertalienilor în istoria hominidelor variază considerabil. Pentru unii antropologi, ei constituie unul dintre marile eşecuri ale evoluţiei. Sînt descendenţii lui *Homo erectus* — ca şi *Homo sapiens sapiens* —, dar au intrat pe unul dintre drumurile înfundate ale evoluţiei şi au pierit. Neandertalienii nu constituie astfel puntea spre omul modern. Este reluat, în numeroase variante, vechiul punct de vedere al lui Boule.

LA CEALALTĂ EXTREMĂ

Sub influenţa geneticii, părerile şi-au început să se schimbe. Unul dintre pionierii geneticii moderne, Th. Dobzhansky (1963) a avansat o ipoteză fecundă. În istoria hominidelor, în fiecare etapă a evoluţiei, a existat numai o singură specie cu mai multe rase. Întreaga lume neander-

taliană, cu toată diversitatea ei, aparţinea unei specii. Dar unei specii în care e inclus şi omul actual. Ipoteza a părut şocantă. Neandertalienii nu mai sînt nimic altceva decît reprezentanţii timpurii ai speciei *Homo sapiens*. Ei au fost numiţi *Homo sapiens neanderthalensis*, iar populaţia actuală — ca şi vechiul *Homo sapiens fossilis* — în *Homo sapiens sapiens*. Nu este decît o evoluţie în timp a aceleiaşi specii [1].

Teoria este corectă doar în cazul în care s-ar descoperi „intermediari" sau în care se demonstrează că între cele două populaţii — vechi şi recente — au avut loc încrucişări din care au rezultat descendenţi fertili. S-au găsit cîteva cranii atribuite unei perioade de tranziţie. Dar nu sînt concludente. Rămîne, prin forţa împrejurărilor, o singură posibilitate : să se descopere o populaţie cu caractere amestecate neandertaliene şi moderne. Ea a fost găsită în peşterile de pe muntele Carmel (Israel). Resturile fosile, relativ numeroase, sînt surprinzător de polimorfe. Iată ce scriau, cu mai mulţi ani în urmă, Keith şi McCown, într-un mare studiu consacrat acestei populaţii : „Este izbitor cît de mare este variaţia acestor vechi oameni... Nu este nici o exagerare să spunem că, dacă aceşti indivizi ar fi fost găsiţi în locuri diferite, în momente diferite, şi dacă fiecare ar fi fost descris de alt antropolog sau anatomist, am fi avut un număr corespunzător de rase fosile".

S-a spus că populaţia de pe muntele Carmel aduce multaşteptata dovadă a unităţii de specie a lui *Homo sapiens* — timpuriu şi tardiv. Şi s-ar putea, parţial, să fie aşa. Dar s-ar putea, la fel de bine, ca aceste forme să fie mărturia evoluţiei independente spre omul modern.

Aceeaşi supoziţie a influenţat şi reconstituirea figurii neandertaliene. În mod obişnuit, antropologii au tins să dea acestor indivizi o înfăţişare brutală, aproape animalică. Intervenea în reconstituire şi ideea atît de larg admisă că neandertalienii erau mai aproape de pitecantropi decît de noi. Schimbarea punctului de vedere modifică şi fizionomia neandertalienilor. Ei ar fi putut fi mai apropiaţi de omul modern, aşa cum demonstrează convingător imaginea din fig. 34.

---

[1] Dobzhansky, Th., *Genetic Entities in Hominid Evolution*, în *Classification and Human Evolution*, Ed. S. L. Washburn, Wenner-Gren Found, 1963.

Fig. 34. Reconstituirea unui neandertalian (după Brace, 1968).

În sfîrşit, o ultimă dovadă, generată tot de genetică. Pe măsură ce numărul descoperirilor creşte, devine mereu mai clar că „fenomenul neandertalian" nu este o caracteristică europeană. Neandertalienii au fost găsiţi în straturi la fel de vechi ca cele de pe muntele Carmel, în Orientul Apropiat, şi nu numai acolo. Sînt mai puţin evoluaţi, dar faptul în sine nu are nici o importanţă. În timp ce unele grupe au evoluat mai repede, altele au evoluat mai lent.

Concluzia începe să se contureze mai clar. Pentru o parte dintre antropologi „nu există nici o raţiune pentru a contesta neandertalienilor statutul de strămoşi direcţi ai omului recent" (C. L. Brace, 1968). Să fie acesta adevărul ?

Se consideră de unii oameni de ştiinţă (V. Vallois ş.a.) că înaintea „exploziei" neandertalienilor s-a conturat un grup aparte de hominide, cu caractere de amestec între modern şi neandertalian.

Craniul de Swanscombe (Kent, Anglia), din care s-au păstrat doar cîteva oase, parietal şi occipital, are un aspect extrem de modern, încît nu poate fi deosebit de cel al unui om actual. Şi are o vechime de cel puţin 200 000 de ani. Este o dovadă remarcabilă că *Homo sapiens sapiens* şi-a început drumul, un drum propriu, cu mult mai înainte decît s-a crezut. Contemporan cu el, a fost omul de la Steinheim, de pe lîngă Stuttgart. El păstrează trăsături primitive, craniul scund cu burelet supraorbitar puternic. Faţa este însă dreaptă. Încadrarea lui este discutabilă. În general, este considerat fie o formă de trecere între neandertalieni şi sapiens, fie alături de omul de la Swanscombe, punctul de plecare al liniei *Homo sapiens sapiens*. La urma urmei, este firesc ca acum 200 000 de ani să fi trăit o populaţie cu multe trăsături primitive. Apoi, timp de aproape 100 000 de ani, pînă în interglaciarul Riss-Würm, „tăcerea" care acoperă evoluţia hominidelor europene este spartă doar de craniul de la Arago, o peşteră din Pirineii Orientali. Şi el este un amestec de vechi şi nou. Un nou fragment cranian, găsit în Franţa, la Fontéchevade, confirmă că evoluţia a continuat. Craniul de la Fontéchevade este la fel de modern ca şi cel de la Swanscombe. Această descoperire i-a permis lui H. V. Vallois să susţină că înainte de glaciaţia Würm s-a format un filum care a dus la omul actual. Oricum, Europa glaciaţiei Würm este ocupată de neandertalienii clasici. Dar în Orientul Apropiat, pe muntele Carmel, aşa cum am mai spus, apar, la începutul glaciaţiei Würm, populaţii apropiate de omul modern ; unii aveau o arcadă supraorbitară puternică, alţii nu, faţa era asemănătoare cu a noastră (ei au fost găsiţi în peştera Djebel Quafzeh). Mii de ani mai tîrziu peşterile Skhul şi Tabun erau ocupate de oameni care semănau şi cu neandertalienii, şi cu oamenii moderni. Amestecul de trăsături a sugerat ideea că ei sînt rezultatul unui metisaj (despre care am vorbit mai înainte).

Se pare că un proces similar a avut loc şi în Africa. Dovezile de care dispunem sînt însă limitate. Printre cele

mai interesante figurează craniile descoperite de Richard Leakey, în 1967, pe valea rîului Omo, în sudul Etiopiei. Ca şi cei din Orientul Apropiat, sînt şi moderni, şi arhaici. Şi sînt relativ vechi — cel puţin 37 000 de ani.

Descoperirea presapiensului sugerează că, în urmă cu cel puţin 200 000 de ani, poate în urmă cu 300 000 de ani, din triunchiul comun al hominidelor s-au conturat două linii evolutive independente. Una a dus la *Homo sapiens sapiens*, cealaltă la neandertalienii clasici. Primii s-au desprins din populaţii cunoscute prin fosilele de la Steinheim şi Swanscombe, ultimii, din grupe mai puţin evoluate, ca fosila de la Arago.

Sub raport strict genetic, nu este însă exclus ca cele două ramuri să fi aparţinut unei singure specii. Neandertalienii clasici ar reprezenta forma nordică şi vestică a lui *Homo sapiens*, în sens larg şi, dacă ar fi supravieţuit suficient de mult timp, ar fi cîştigat statutul de specie. Aşa încît a rămas doar o „specie incipientă" [1]. Aceasta este ipoteza cea mai plauzibilă. Dacă ieşim însă dincolo de Europa şi Orientul Apropiat, ne găsim din nou în plin necunoscut.

ULTIMUL INEL

În urmă cu 30 000 de ani sau cu ceva mai mult, lumea neandertaliană dispărea. Locul ei era luat de omul actual, *Homo sapiens sapiens*. El era morfologic mult deosebit de predecesorul lui şi avea o cultură materială inedită. Este însă o enigmă cum a putut să iasă de pe scena evoluţiei o populaţie atît de numeroasă, şi atît de evoluată totuşi, şi cum a putut fi înlocuită, aproape brusc, cu o nouă populaţie. De unde venea, unde s-a format, pe ce drumuri a pătruns pînă în Europa occidentală ? Sînt numai cîteva dintre întrebările la care nu avem nici un răspuns satisfăcător. Sîntem siguri că *Homo sapiens sapiens* are o lungă istorie în spatele lui. De zeci de mii de ani, de sute de mii de ani ? (vezi presapiensul). Este de asemenea aproape sigur că cel puţin cîteva mii de ani, între 38 000 şi 32 000 de

[1] Mayr E., *The Taxonomic Evaluation of Fossil Hominids*, în *Classification and Human Evolution*, Ed. *S. L. Washburn*, New York, Wenner Green Found, 1963, p. 337.

ani înaintea erei noastre, cele două populații au fost contemporane. Au ocupat însă zone geografice distincte și au evitat — așa se pare — orice amestec. Dacă n-ar fi fost așa, atunci s-ar fi descoperit undeva resturi neandertaliene alături de urmele omului modern. Or, nu s-au găsit nicăieri.

Sîntem aproape obligați, deși ipoteza este fragilă, să admitem — așa cum au făcut întotdeauna antropologii cînd n-au avut o explicație — că omul modern s-a născut în altă parte. Unde ? Poate în Orientul Apropiat. Dar și acolo, cu excepția doar a unora dintre craniile descoperite, resturile fosile sînt fie clar neandertaliene, fie clar actuale. Nimeni nu exclude ideea că civilizațiile paleoliticului superior s-au născut în Europa. Nu avem probe, este adevărat, dar ele ar putea fi cîndva găsite.

Seria nedumeririlor continuă. Primii oameni *sapiens sapiens* din Europa sînt contemporani cu strămoșii aborigenilor australieni și cu primii cuceritori ai Americii (dacă nu cumva colonizarea Lumii Noi este mult mai veche). Provin toți dintr-un stoc comun ? Puțin probabil. Dacă nu, sînt ei oare produsul evoluției locale ? Ipoteza pare verosimilă și firească.

Homo sapiens sapiens s-a format, se pare, în mai multe centre, din strămoși diferiți, apropiați de presapiensul european (vom reveni mai tîrziu asupra acestei supoziții).

FINAL

Singura noastră certitudine este că sîntem produsul firesc al evoluției. Drumurile umanizării sînt pline de necunoscute. Pe măsură ce numărul necunoscutelor se amplifică, se amplifică și nedumeririle noastre. Este firesc să fie așa. Evoluția n-a fost un proces linear. Fiecare succes evolutiv a fost plătit cu numeroase eșecuri. Trecînd peste toate nedumeririle, este cert că am făcut pași mari către descifrarea propriei noastre istorii.

NEANDERTALIENI ÎN PERIOADA ISTORICĂ A OMENIRII ?

Dispariția neandertalienilor rămîne una dintre marile enigme ale evoluției ; am discutat mai înainte acest fapt. Dar... de ce n-am admite că mici grupuri de neandertalieni

ar supraviețui încă în colțuri îndepărtate ? Unde însă ? Deși avem impresia că am explorat întreaga suprafață a Terrei, rămîn încă zone albe. Nu s-a descoperit de curînd un mic trib de australieni care n-a avut niciodată nici un contact cu restul lumii ? Întrebarea a circulat din cînd în cînd — în antropologie —, dar cum nimeni n-a descoperit niciodată un neandertalian viu, nimeni n-a mai luat-o în serios. Iată însă că D. Bayanov și J. Boutsev [1] revin asupra problemei cu unele argumente. Ei cred că urmele neandertalienilor trebuie căutate mai curînd în mitologie și în cărțile antichității decît în primatologie. În „De Rerum Natura", a lui Titus Lucretius Caro (99—55 î.e.n.), a fost găsită descrierea unei ființe asemănătoare omului preistoric, care însă nu știa să vorbească, nu făcea unelte, nu învățase să folosească focul. Pentru Bayanov și Bourtsev nu încape nici o îndoială că Lucretius Caro a cunoscut asemenea relicte.

Pe un vas de lut, pictat fie în Cartagina, fie în Fenicia, cu șapte secole înaintea erei noastre, figurează un hominid cu craniu scund, cu rădăcina nasului profundă și cu mers asemănător celui al neandertalienilor (fig. 35).

Lista „argumentelor" în această privință este destul de lungă, dar nici unul nu pare să aibă suficientă „greutate". Deseori este vorba de indivizi izolați, „sălbatici". Printre ei figurează și copilul găsit, la sfîrșitul secolului al XVIII-lea, lîngă Brașov. În descrierea pe care a lăsat-o Wagner sînt incluse și cîteva particularități — fruntea puternic fugindă, cu sprîncene puternice, proiectate mult în fața ochilor, nasul mic și turtit, mersul greoi... Nu știa să vorbească. Deși este vorba de un copil sălbatic, Bayanov și Bourtsev nu ezitau să afirme că „este clar din cele spuse mai înainte că nu este nevoie să călătorești în regiuni îndepărtate geografic pentru a găsi hominide. Cu teoria corectă în minte, este necesar doar să vizitezi librăriile și muzeele pentru a descoperi ample dovezi ale prezenței lor în Europa timpurilor istorice. Este, de asemenea, clar că ființele pe care le-am citat nu sînt, în nici un caz, sapiens anormali, ci ființe similare morfologic omului modern, în aceeași măsură în care sînt și neandertalienii. Mai mult,

[1] Bayanov, D., Bourtsev, I., în *Current Anthrop.*, 1976, 17, 2, 312,

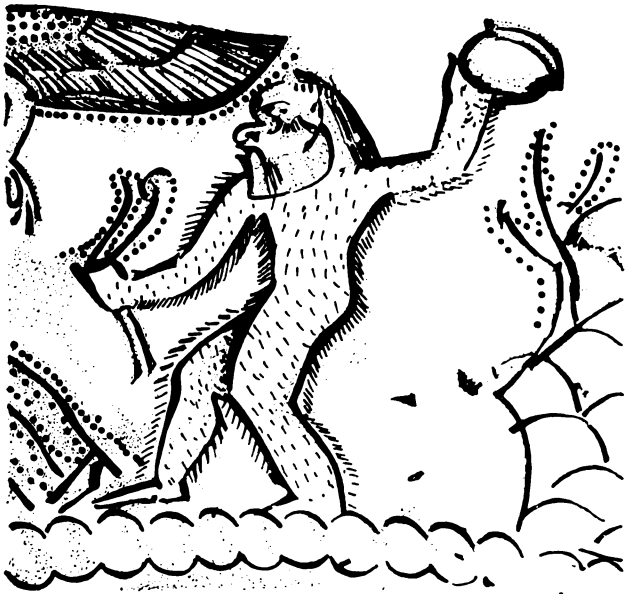


Fig. 35. Hominid în atac ; unul dintre cei patru hominizi pictaţi pe un vas de origină cartagineză sau feniciană, datînd din sec. VII î.e.n. (după Bayanov-Bourtsev 1976)

trăsăturile „copilului sălbatic de la Braşov" corespund perfect caracteristicilor neandertalului.

Cei doi autori cred de asemenea că o descoperire relativ recentă, în Caucaz, a unui craniu — *Podkumok* — de numai cîteva mii de ani, aparţine unui non-sapiens.

În concluzie, după ei „fosilele neandertaliene sînt cunoscute în Europa în timpurile preistorice şi istorice".

Dar informaţiile despre Yeti, omul zăpezilor ? Nu sînt ele o dovadă că avem de-a face pur şi simplu cu un neandertalian ?

Faptele aduse în discuţie sînt firave. Ele se adaugă altor observaţii similare, făcute în cursul anilor. S-a susţinut, de pildă, că în Australia s-a văzut, într-o colecţie de cranii moderne, unul arhaic, surprinzător de asemănător cu cel al neandertalienilor. Documentul s-a pierdut. Trebuie să recunoaştem că supravieţuirea neandertalienilor în

grupe mici şi izolate pînă în plin paleolitic superior, nu pare un fenomen cu totul improbabil. Este greu de crezut însă că ei au reuşit să ajungă pînă în zilele noastre.

NATURA TRANSFORMĂRILOR

Sub raport strict genetic, evoluţia înseamnă aşadar modificarea contextului genetic în care operează o genă, precum şi înlocuirea unui text genetic cu altul. La nivelul aparenţelor, al fenotipului, fiecare dintre evenimentele ereditare înseamnă o restructurare biochimică sau morfologică. Ceva este înlocuit definitiv cu altceva, noul se defineşte alături de vechi, caracterele noi îşi fac loc alături de trăsături vechi. Evoluţia a avut întotdeauna un caracter de mozaic şi acolo unde continuă, şi-a păstrat această particularitate.

Observaţia este veche şi, iniţial, a fost şocantă. Încercînd să reconstituim epoca şi concepţiile ei, vedem totuşi că refuzul de a accepta apariţia extrem de timpurie a unor caractere actuale nu putea fi îmbrăţişată cu multă uşurinţă. În cea de-a doua jumătate a secolului trecut se admitea, după E. Haekel, că în istoria umanizării se disting trei etape clare — a mersului biped, a vorbirii articulate şi a perfecţionării şi diferenţierii creierului. Schema a fost adoptată cu prudenţă şi de Darwin [1]. Cu toate acestea, descoperirea dovezii că mersul biped a precedat expansiunea creierului a fost contestată cu violenţă. Este vorba de femurul celebrului *Homo erectus,* dezvelit în Djawa, de Dubois. Mai tîrziu a devenit o certitudine că a fost aşa. O istorie oarecum similară a avut şi australopitecul lui Dart. După descoperirea celebrelor resturi fosile din Africa de Sud, Dart a afirmat că maimuţa sudului se înscrie pe linia *Homo.* El îşi baza aserţiunea pe dentiţie, pe forma craniului şi pe poziţia orificiului occipital, care sugera că australopitecii aveau mers biped. Toate erau mai mult sau mai puţin umane. Pentru cei mai mulţi antropologi afirmaţia părea îndoielnică. Era greu de crezut că o maimuţă avea totuşi mers biped.

[1] Darwin Ch., *The Descent of Man and Selection in Relation to Sex,* Appleton, New York, 1872.

Numeroase fapte de mai tîrziu au confirmat că evoluția a avut totuși un caracter de mozaic. Iată cîteva dintre cele mai concludente dovezi.

Dintre fosilele cunoscute, cel puțin cîteva — *Australopithecus Africanus, Homo habilis* și *Lucy* — au avut un schelet similar cu cel al omului modern. Bineînțeles, există în măsura în care resturile fosile sînt suficiente, și diferențe. Analiza structurilor anatomice a subliniat faptul că *Australopitecul robust,* deși era adaptat și la mersul biped, avea, în același timp, capacitatea de a se urca cu ușurință în copaci. În general, scheletul australopitecilor era atît de evoluat, încît nu poate fi considerat o formă de tranziție între maimuțe și om, iar cel al hominidelor contemporane lui, descoperite pe marginea lacului Rudolph, nu pot fi deosebite de cele ale lumii actuale. La prima analiză ni s-ar părea greu să ne explicăm de ce toate hominidele de acum cîteva milioane de ani aveau un schelet atît de evoluat. Dificultatea este numai aparentă. Dezvoltarea craniului, cu toate consecințele ei, este condiționată de mersul biped. Aproape necesar, evoluția trebuie să înceapă cu scheletul.

Dar, cînd s-a conturat mersul biped ? Nu știm exact, dar presupunem că a început acum cel puțin 10—12 milioane de ani și realizarea lui a cerut minimum 5 milioane de ani. Atunci : micșorarea arealului pădurilor tropicale și ecuatoriale, în care trăiau primatele, și lărgirea celui de silvostepă a necesitat adaptarea la mersul și alergatul biped, la degajarea mîinii pentru strîns și apucat.

În timp ce scheletul cranian al hominidelor timpurii era uman, capacitatea craniană era încă foarte mică. *Australopitecul african* atingea abia o treime din cea a omului modern, iar la alte fosile africane nu depășea o jumătate din media actuală. Nu trebuie uitat însă că variațiile individuale contemporane ale maimuțelor și ale omului sînt extrem de mari. La populațiile umane, de pildă, capacitatea craniană oscilează între 1 000 și 2 000 cm^3, iar cea a gorilei între 340 și 752 cm^3. Oricum, hominidele din Africa de est aveau uneori un creier relativ mare. Se pare că expansiunea creierului nu este mai veche de 2 milioane de ani. Atunci selecția naturală a început să favorizeze indivizii cu creier din ce în ce mai mare și tot atunci se definește o nouă strategie adaptativă, apar uneltele, se folosește pentru prima dată o bază de

vînătoare şi se împarte hrană între membrii grupului, ca o condiţie esenţială a supravieţuirii. Dezvoltarea creierului nu a fost, şi nici nu putea să fie, un fenomen izolat. Ea este condiţionată genetic şi ca atare începe încă din cursul vieţii intrauterine. Aceasta înseamnă o remodelare a craniului şi a bazinului osos matern. Selecţia a acţionat deci la două nivele, favorizînd organismele care aveau o capacitate craniană mai mare şi care simultan aveau o nouă formă a bazinului, prin care putea să treacă un făt cu craniu mai larg.

Caracterele craniene au evoluat inegal şi lent. Multe trăsături vechi s-au păstrat milioane de ani, ca o dovadă perenă a originii noastre animale.

EVOLUŢIE ŞI CULTURĂ MATERIALĂ

Cu mulţi ani în urmă, Ortega y Gasset afirma că omul nu are nici o natură, el are numai istorie. Gasset nega astfel rolul eredităţii în evoluţie. Singurul factor important a fost deci cultura. Afirmaţia lui, îmbrăţişată de umanişti, n-a găsit niciodată ecou.

Nici poziţiile extreme ale cîtorva geneticieni n-au fost acceptate. C. D. Darlington [1] era convins că istoria a fost determinată de gene şi că societatea se schimbă o dată cu modificările care au loc în cromozomi. Aceste ipoteze nu mai circulă în genetica modernă. Locul lor a fost luat de teza că omul are, aşa cum spunea Th. Dobzhansky [2], „şi natură şi istorie". Iată de ce evoluţia umană trebuie analizată de pe o dublă poziţie, a geneticii şi a culturii materiale, în accepţiunea lor cea mai largă. Omul este un animal şi rădăcinile lui biologice sînt evidente. „Spre deosebire de toate celelalte animale, el a creat o cultură. Iar cultura a favorizat evoluţia, transformînd realitatea. Altfel spus, omul trăieşte într-o nouă dimensiune a realităţii, care favorizează sau nu anumite tendinţe evolutive. Atîta vreme cît a fost o simplă maimuţă, era supus legilor generale ale evoluţiei. În momentul în care a depăşit această

[1] Darlington, C. D., *The Facts of Life*, London, Allen-Unwin, 1953.

[2] Dobzhansky, Th., *op. cit.*, p. 18.

etapă şi a început să-şi modifice mediul, să devină din ce în ce mai puţin dependent de circumstanţele ambiante, presiunea selecţiei naturale s-a schimbat. Selecţia naturală a menţinut şi ameliorat acele genotipuri care conferă posesorilor capacitatea de a cîştiga, folosi şi transmite cultura." [1] Se poate presupune, cu un coeficient destul de mare de probabilitate, că presiunea selecţiei a fost mult mai puternică în zorii umanizării, atunci cînd primele hominide au creat uneltele, cînd au descoperit valoarea cooperării, cînd s-a conturat limbajul articulat.

Un rol extrem de important l-a avut *munca,* capacitatea de a folosi şi, mai tîrziu, de a crea unelte adecvate unui scop. În această privinţă „Fr. Engels este cel care a elaborat teoria transformării oamenilor-maimuţe în oameni, în procesul muncii, subliniind interacţiunile dinamice, generatoare de dezvoltare şi perfecţionare, între creier-mînă-societate-vorbire. Nu se poate afirma că unul sau altul dintre aceşti factori a jucat rolul principal. Relaţiile cauzale în cursul dezvoltării sînt de tip dialectic, mai precis cibernetic, în care efectul devine la rîndul său cauză. În cazul analizat, relaţiile sînt de tip feedback pozitiv" (V. Săhleanu, I. C. Voiculescu) [2].

Apariţia uneltelor a fost una dintre consecinţele dezvoltării creierului. La rîndul lor, uneltele au favorizat evoluţia creierului. Desigur, nu toate fiinţele care au creat unelte au evoluat spre omul actual. O parte dintre tentativele timpurii de umanizare, precum şi linia care a dus spre neandertalienii clasici, au dezvoltat o cultură litică variată şi totuşi au eşuat.

Foarte probabil, ca şi cimpanzeul, cele mai vechi hominide făureau şi foloseau unelte de lemn. N-ar fi exclus ca în acest stadiu să fi rămas şi australopitecii. S-a sugerat, de pildă, că australopitecii robuşti ar fi mers mai departe şi ar fi utilizat şi unelte de piatră, găsite ca atare sau rudimentar cioplite pentru necesităţile lor cotidiene : cojitul plantelor sau ciopîrţirea micilor animale vînate ocazional (ei erau îndeosebi vegetarieni). B. Blumberg (1974), dar nu numai el, presupune că este improbabilă coexis-

[1] Dobzhansky Th., *The Biological Basis of Human Freedom,* Columbia, New York, 1960, p. 117.

[2] Săhleanu, V., Voiculescu, I. C., *Probleme de biologie umană,* Edit. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1976, p. 177.

tenţa mai multor specii creatoare de unelte. După el, este mai firesc să se presupună că, dintre toate formele acelei perioade, singurii care au putut făuri o „industrie" litică au fost hominidele timpurii. În sprijinul acestei ipoteze vin şi faptele. Aproape pretutindeni unde s-au găsit australopiteci gracili şi s-au găsit şi unelte, ele sînt mult mai tîrzii, contemporane fie cu resturile lui *Homo*, fie cu cele ale australopitecilor robuşti.

Deci, munca a favorizat transformarea creatorilor de unelte. Cei mai abili şi, presupunem, cei mai inteligenţi s-au adaptat mai bine la mediu, au supravieţuit mai mult şi au transmis generaţiei următoare o dublă şansă, aceea de a avea un coeficient de inteligenţă superior şi experienţa lor de muncă. Era un avantaj selectiv important, cu consecinţe sociale majore. A constituit una dintre premisele străvechii „diviziuni a muncii", între bărbat şi femeie, şi a dat o nouă amploare vînătoarei.

FOCUL

Două milioane de ani s-au scurs între utilizarea primelor unelte de piatră şi descoperirea focului. Două milioane de ani separă primele mari descoperiri ale „omului" preistoric. Nu ştim, şi poate nu vom şti niciodată cînd şi unde a fost produs focul pentru prima oară. De asemenea, poate, nu vom şti niciodată cum a fost obţinut. Teoretic, nu există decît două posibilităţi : prin lovirea a două pietre sau prin fricţiunea a două bucăţi de lemn.

Este sigur că la început focul n-a fost produs, ci, „culeş" şi păstrat ca unul dintre cele mai preţioase bunuri ale micului grup de vînători paleolitici. Este, de asemenea, sigur că australopitecii şi contemporanii lor nu ştiau să folosească focul. El a intrat în viaţa cotidiană a unor hominide mai evoluate, a lui *Homo erectus*. După ce foarte mult timp s-a admis că sinantropii au fost primii care au adus focul în peşteră, acum se crede din ce în ce mai des că cele mai vechi urme de foc aparţin, probabil, perioadei Mindel sau, sigur, perioadei imediat următoare, Riss. În lipsa unor datări exacte, se presupune însă că focul a apărut cam în acelaşi timp — ce contează o diferenţă de cîteva zeci de mii de ani pentru paleoliticul inferior ! — în Europa şi China. În paleoliticul superior — odată cu

începutul glaciației Würm — apar urme de foc în aproape toate peșterile. Uneori există o singură vatră, alteori mai multe așezate în axa longitudinală a peșterii. Focul transformă alimentația, carnea crudă este înlocuită cu carnea friptă și, tîrziu, în neolitic, cu carne fiartă ; focul permite ruperea oaselor lungi și îndeosebi a coarnelor de cervidee, întărește lemnul sulițelor și facilitează îndreptarea colților de mamut, materie primă în construcția de locuințe. Și tot focul a luminat picturile din peșterile paleoliticului superior.

Focul a participat direct la structuralizarea grupei primitive. El a favorizat evoluția limbajului și schimbul de idei. În jurul vetrei a evoluat tehnologia pietrei și a osului, a armelor și a gravurii. Și, așa cum s-a spus de nenumărate ori, a contribuit la diviziunea muncii. Din grup s-au ales cei care adunau combustibilul și întreținеau focul.

Tot focul a pus în fața grupului întrebări noi care au dus pe drumuri neexplorate. El a favorizat astfel populațiile care știau să-l folosească. Privit din acest unghi, a constituit un factor evolutiv.

Focul a constituit, așa cum sublinia Catherine Perlès (1975) o adevărată revoluție psihică. El a încetat să mai fie o spaimă „pentru a deveni un element stăpînit și integrat în universul uman".

LIMBAJUL CA FACTOR EVOLUTIV

Dacă este adevărat că atît neandertalienii clasici, cît și *Homo sapiens sapiens* derivă dintr-un trunchi comun, atunci separarea celor două linii trebuie să fi fost condiționată de diverși factori genetici și mezologici. Din nou, dacă vrem să explicăm procesul, intrăm în domeniul incert al ipotezelor.

Care ?

Iată una dintre cele mai tulburătoare întrebări ale biologiei umane.

Limbajul pare să fie unul dintre ele.

După părerea tuturor antropologilor, prognatismul și dantura puternică a neandertalienilor constituie o specializare în masticație. O asemenea specializare ar fi închis

drumul evoluției. Linia care a dus la omul modern, ar fi expresia unei presiuni selective diferite, care ar fi favorizat dezvoltarea comunicațiilor vocale. Acest aspect a fost amplu discutat în antropologie (Dubrul [1], 1958 ; Stesvens [2], 1972 ; Lieberman, 1975). Reconstituirea canalului vocal al neandertalienilor a dus la concluzia, provizorie firește, că ei nu puteau pronunța anumite vocale : *i, u, a* și cîteva consoane : *g, s, k.* Cei mai vechi *sapiens* studiați, craniul *Skhul V* din muntele Carmel, vechi de 40 000—50 000 de ani, pare să fi avut însă un repertoriu vocal cu totul asemănător omului actual. Aceasta înseamnă că formarea particularităților anatomice favorabile dezvoltării unui limbaj complex a început cu mult înainte. Lieberman presupunea că omul de la Broken-Hill, vechi de aproximativ 100 000 de ani, după ultimele estimări, și inclus pe linia *sapiens sapiens,* avea un aparat vocal mai apropiat de omul actual decît de neandertalieni.

Este vorba de o diferență minoră. Așa este, dar ea conferă celor capabili să producă vocale, un avantaj selectiv. Modificarea aparatului vocal a restructurat craniul, a favorizat, în primul rînd, scurtarea progresivă a bazei craniului. La rîndul ei, aceasta a antrenat o deplasare spre interior a regiunii faciale și o accentuare a înălțimii craniului.

„LEAGĂNUL UMANIZĂRII"

Așadar, la sfîrșitul miocenului și începutul pleistocenului inferior coexistau în Africa cel puțin 4 grupe de fosile cu caractere umane mai mult sau mai puțin pronunțate.

Cum s-a realizat mai departe evoluția, prin speciație sau prin evoluție filetică ? Prin ramificarea unei specii în două sau mai multe taxoane noi, încît la un moment dat al evoluției trăiau două specii sau prin înlocuirea în timp a unei specii cu altă specie, așa încît oricînd în cursul evoluției a existat o singură specie ?

---

[1] Dubrul, E. L., *Evolution of the Speech Apparatus,* Thomas, 1958.

[2] Stevens, K. N., în David E. E., Denes P. B., *Human Communication : A Unified View,* McGraw Hill, 1972.

E. Mayr (1959)[1] şi mulţi alţi geneticieni au susţinut că în istoria hominidelor a existat numai o evoluţie filetică. De acord cu această ipoteză, filumul uman consistă din trei specii succesive *Homo timpuriu, Homo erectus* şi *Homo sapiens*. Fiecare specie era constituită din rase (specie politipică). Ca atare, *Pithecantropus erectus* sau *Homo heidelbergensis* devin rase, *Homo erectus erectus, Homo erectus Heidelbergensis*... Diferenţele dintre craniile găsite în Djawa şi cele găsite în R. P. Chineză nu mai au nici o importanţă. Ele trebuie să existe, aşa cum există şi în lumea noastră, dar sînt insuficiente pentru a justifica crearea unor specii sau genuri distincte. Speciaţia a fost împiedicată şi de permanentele migraţii ale hominidelor. Ori de cîte ori populaţiile se încrucişează, speciaţia devine imposibilă. Acesta este un aspect asupra căruia toţi geneticienii sînt de acord.

Unde au avut loc tentativele de umanizare sau, ca să folosim o expresie dragă întregii antropologii clasice, unde a fost „leagănul umanizării" ? Răspunsurile au variat de la o etapă a antropologiei la alta. După descoperirea primului pitecantrop s-a crezut că leagănul umanizării a fost în insulele Indoneziei. Mai tîrziu a fost mutat în Asia de sud-est şi apoi în Africa sau Africa şi Arabia, unde a rămas pînă acum.

Cu toate acestea nimeni nu ştie şi nu va şti niciodată unde s-a realizat acest uluitor fenomen. În ipoteza în care *Ramapithecul* rămîne ascendentul omului şi dacă viitorul nu va corecta ce ştim acum despre distribuţia lui geografică, ne putem întreba dacă nu cumva au avut loc numeroase încercări de umanizare în toată Lumea Veche. Ipoteza nu este atît de absurdă, cum ar părea la prima vedere.

Cele mai multe descoperiri s-au făcut în Africa, în condiţii geologice neobişnuit de favorabile. Ele ar fi putut la fel de bine să se facă şi în Asia şi Europa, cu rezultate similare sau deosebite. Dar dacă punctul de plecare era comun şi dacă primul pas l-a constituit reducerea numărului de cromozomi de la 48 la 46 — toate celelalte remanieri fiind incompatibile cu viaţa — şi dacă dintre modificările cromozomiale ulterioare numai o parte erau viabile, atunci

[1] Mayr, E., *Taxonomic categories in fossil hominids*, Goldspring Harbore Symp. on Quantitative Biol., 1950, nr. 15, p. 109.

numărul posibilităţilor evolutive se restrînge. Unele merg spre forme aberante, sub raport evolutiv, aşa cum sînt *Gigantopitecul,* găsit în R. P. Chineză, sau *Megantropul* din Djawa, maimuţe probabil uriaşe, cu vagi trăsături umane. Altele duc la hominide relativ asemănătoare. Ar fi greu de explicat altfel — dacă se va confirma că este aşa — existenţa australopitecilor în Asia de sud-est. Este greu de presupus că hominidele de acum cîteva milioane de ani aveau o mobilitate foarte mare şi că puteau depăşi obstacole geografice considerabile. Apoi, presiunea demografică era mică şi vînatul abundent. Modificările climatice, care au survenit, nu pot explica nici ele migraţia, de vreme ce evoluţia a continuat în Africa.

Ipoteză plauzibilă, ce ridică o întrebare cu profunde semnificaţii. Presupunînd că umanizarea a avut loc mai mult sau mai puţin sincron, la scara evoluţiei, în diverse regiuni ale Africii şi poate ale Asiei, cum ne explicăm unitatea de specie a populaţiilor umane contemporane ? Ideea că populaţiile primitive au rămas complet izolate este imposibilă. Între ele trebuie să fi avut loc schimburi de cromozomi şi gene purtătorii noilor combinaţii să fi avut un avantaj selectiv important. În acest mod genele cele mai favorabile s-au răspîndit în toate populaţiile de hominide şi astfel au menţinut unitatea de specie. În acelaşi timp, au permis omului să se adapteze la cele mai variate condiţii de mediu.

ANTROPOLOGII PRIVESC RASELE

Paulette Marquer (1967) susţinea că ideea de rasă a apărut o dată cu marile civilizaţii antice. „Gîndirea sălbatică", ca să folosim chiar termenul ei, n-a avut niciodată timp şi poate nici oportunitatea de a se preocupa cu concepte care depăşeau limitele strîmte ale existenţei. Oricum, egiptenii sînt primii sau par a fi primii care au lăsat o clasificaţie a diversităţii umane. Aceasta se întîmpla acum 3 500—3 600 de ani. Dacă picturile şi basoreliefurile prezente în camerele funerare sînt într-adevăr expresia primei tentative de a înţelege variabilitatea umană, atunci raseologia este una dintre cele mai vechi ştiinţe (poate nu e bine spus ştiinţe, deoarece nu e o ştiinţă, ci o preocupare cu un fundament ştiinţific firav).

În orice caz, egiptenii au diferențiat cele 4 tipuri distincte ale micului lor univers.

Pe măsură ce contactele între oameni s-au înmulțit, a crescut și numărul informațiilor raseologice. Nu vrem să facem un istoric, dar nici nu se poate să trecem peste cîteva momente cheie din istoria antropologiei.

Herodot a lăsat numeroase descrieri exacte ale oamenilor care trăiau pe malul nordic al Mării Negre sau în regiunile reci ale Nordului. Tot el a bănuit existența pigmeilor.

Marea aventură a antropologiei a început odată cu lungile călătorii în jurul lumii. Marco Polo, Vasco da Gama, Magellan și Columb au anunțat existența unor populații deosebite. Descrierile lor, amestec entuziast de real și fantezie, au rămas baza pe care s-a clădit antropologia fizică.

Observațiile s-au acumulat. S-a simțit nevoia unei sistematizări. La sfîrșitul secolului al XVII-lea și în prima jumătate a veacului următor, au apărut cîteva încercări de ordonare a variabilității umane. Astăzi, ele n-au nici o valoare. Cu G. Linné — „Systema naturae" — întreaga înfățișare a antropologiei se schimbă. El este cel care a susținut că și oamenii pot fi împărțiți în categorii asemănătoare celor ale animalelor și plantelor. Datorită lui, specia *Homo sapiens* este împărțită în patru rase, fiecare dintre ele avînd particularități fizice și psihologice.

Linnè a clasificat din nevoia firească de a face ordine în natură. „Ordine", așa cum o definim noi, pe criteriile noastre. Orice clasificare este utilă numai dacă ne situăm pe pozițiile creatorului ei. De acum încolo, două secole s-a privit lumea cu ochii antropologilor. Ei au împărțit specia noastră în rase majore și rase secundare.

A venit momentul să definim conceptul de rasă. Originea lui este incertă. Poate provine de la italianul „razza", care înseamnă familie sau grupă de oameni, poate derivă din cuvîntul arab „râs" = origine sau linie. El a pătruns în antropologie prin Ch. Buffon, contemporanul lui Linné.

Tot Buffon a adus și prima explicație a genezei raselor. „Există în natură un prototip general al fiecărei specii, pe care individul se modelează, dar care pare că, realizîndu-se, se alterează sau se perfecționează." [1] Modificările, indiferent de sens, sînt determinate de mediu. Anii

[1] Marquer P., *Morphologie des races humaines, A. Colin*, Paris, 1967, p. 16.

au trecut și conceptul de rasă a evoluat. A devenit mereu mai clar că definirea conceptului este extrem de dificilă. Chiar spre sfîrșitul secolului trecut, unul dintre creatorii antropologiei, Topinard, scria în 1885 : „Este reconstituirea unui fapt real, dar direct insesizabil. Rasele există, asta nu se poate nega, inteligența noastră le înțelege, spiritul le vede, prin cercetare le identificăm ; dacă am suprima, prin gîndire, amestecurile între populații, încrucișările dintre ele, în clipa aceea le-am vedea că apar simple, inevitabile, ca o consecință obligatorie a eredității colective cu toate caracteristicile lor anatomice și fiziologice, dar de fapt nu le-am putea atinge nicăieri cu degetul" [1].

Fără îndoială, rasele par o realitate. Cine poate contesta existența a cel puțin trei rase mari : albă, neagră și galbenă ? Deseori antropologii afirmă că aceste rase pot fi subdivizate în rase secundare, ușor de identificat (asupra ultimei aserțiuni vom reveni ceva mai tîrziu).

Dacă premisa este corectă, atunci definirea nu ridică nici o problemă. Din noianul de definiții am selecționat-o pe cea a lui H. V. Vallois (1963). Rasele „sînt grupări naturale de oameni prezentînd un ansamblu de caractere fizice, ereditare comune, indiferent de limbă, obiceiuri sau naționalitate" [2].

Deci, ceea ce definește o rasă este similitudinea caracterelor fizice. Ea demonstrează originea comună. Restul — dispersiune geografică, naționalitate... — n-au nici o importanță. În acest sens, o populație înaltă, cu păr blond și ochii albaștri aparține rasei nordice, indiferent dacă ocupă Peninsula Scandinavă, plaiurile Carpaților sau una din insulele Japoniei.

Hotarele dintre rase nu sînt bine conturate. De cele mai multe ori sînt fluide, ca rezultat — se susține — al nenumăratelor migrații care au schimbat harta antropologică. Foarte rar o rasă ocupă o zonă restrînsă. Boșimanii ies rareori în afara deșertului Kalahari, iar pigmeii africani sînt concentrați în bazinul fluviului Congo.

Dar pe ce criterii se identifică o rasă ? Răspunsul este simplu. Pe ceea ce fiecare dintre noi consideră că este ca-

---

[1] Marquer P., *Morphologie des races humaines*, A. Colin, Paris, 1967, p. 25.

[2] Vallois H. V., *Les races humaines*, Coll. Que sais-je ?, nr. 146, P.U.F., Paris, 1963.

racteristic. Cele mai pregnante trăsături sînt cele fizice, așa rezultă dealtminteri și din definiția lui H. V. Vallois — înălțime, pigmentație, forma părului, a ochilor, a nasului, a buzelor... La fel de importanți sînt indicii — sute de indicii — cranieni, faciali... (pînă la urmă rămîn doar cîțiva — cei pe care îi preferă fiecare autor). Cu ajutorul acestor elemente se pot identifica oricîte rase vrem. Dealtminteri, fiecare antropolog care se „respectă" are o schemă proprie. De aceea, chiar în lumea antropologilor nu există un consens asupra numărului de rase majore și secundare. Unii cred că ar exista 3 rase principale, alții 4 sau 6. Pentru Coon, întreaga specie *Homo* ar fi formată doar din cîteva rase mari [1]. Numărul raselor secundare este și mai discutat. În clasificarea lui Vallois (1963) figurau 27 de rase, iar în cea a lui E. V. Eickstedt, revăzută de Kurth, erau incluse rase arhaice și rase recente. În prima grupă intrau, printre altele, rasele bambutidă, vedidă, ainuidă, australidă etc. În total, ceva mai mult de 50 de rase.

Supusă unui bombardament de obiecții, raseologia a făcut neîntrerupte concesii. Acum rasa tinde să devină o noțiune statistică. Rasa reflectă existența, într-un moment dat și într-o anumită regiune, a unei anumite concentrații de caractere alese arbitrar. Privită astfel, rasa devine un proces.

În linii mari, fiecare rasă majoră sau primară are un teritoriu propriu. Frecvent, în zonele de contact se întîlnesc populații care par să fie rezultatul unui metisaj între rasele primare. De aici pleacă orice tentativă de a explica formarea raselor.

Există două ipoteze importante : cea monocentristă și cea policentristă.

Prima a fost promovată de Roghinski, Nesturh, Levin. Ea nu are nici un suport faptic. A apărut ca o formă de apărare a teoriei egalității raselor și a rămas ca atare, deși este evident că policentrismul nu are nici o legătură cu polifiletismul (vezi Milcu, Maximilian, 1967 [2]).

În conformitate cu ipoteza monocentristă, istoria hominidelor a fost o succesiune logică de forme din ce în

[1] Coon C. S., *The Origin of Races*, Jonathan Cape, London, 1963.

[2] Milcu, Șt., Maximilian C., *Introducere în antropologie*, Edit. științifică, București, 1967.

ce mai evoluate. Fiecare specie a ocupat scena istoriei o perioadă oarecare şi apoi a trebuit să dispară după ce a generat o specie, care să preia ştafeta. Oamenii *sapiens sapiens* s-au format relativ sincron, în urmă cu aproximativ 50 000 de ani. N-a existat şi nu putea să existe un sapiens sau un presapiens mai vechi. El ar veni în contradicţie cu trama teoretică.

Deci, în urmă cu 50 000 de ani, din „umanitatea primitivă" s-au separat două grupe rasiale, prima ocupa nord-estul Asiei, la nord şi est de Himalaya (aceasta a fost rasa mongoloidă). A doua ramură, cea de sud-vest, s-a divizat în două, în grupul europid sau europeo-asiatic şi în grupul ecuatorial sau negrido-australid. Deci, europizii şi negrizii s-au izolat foarte recent (Nesturh nu încearcă să spună cînd).

Ipoteza a ignorat, chiar cînd a fost formulată, numeroase fapte paleontologice, care sugerau că formarea lui *Homo sapiens sapiens* a început mult mai înainte şi că a avut loc în diverse colţuri ale Lumii Vechi. Apoi, chiar existenţa unui singur centru este îndoielnică. Aşa cum rezultă din datele lui Nesturh, iniţial au fost două centre. Unificarea lor este arbitrară.

Oricum ipoteza monocentristă are o circulaţie restrînsă.

După toate probabilităţile, diferenţierea populaţiilor umane a avut un caracter cu totul particular, s-a realizat în zone diferite şi a început în momente diferite ale evoluţiei.

Teoria policentristă este destul de veche. Ea a fost sugerată de Weidenreich şi dezvoltată ulterior de Coon şi Hunt (1969).

Conform teoriei lor, întreaga Lume Veche a fost cucerită de acum cel puţin 500 000 de ani. După aceea evoluţia a continuat pe loc şi a dus, în condiţii de izolare şi în circumstanţe mezologice diferite, la actualele rase. Izolarea a facilitat diferenţierea raselor. Izolarea n-a fost niciodată totală. Ea a permis un schimb de gene între populaţii şi a împiedicat astfel formarea unei specii noi.

Existau mai multe bariere geografice importante :

— Marea Roşie şi Marea Mediterană ; ele separau Africa de Europa şi Asia ;

— lanţul de lacuri şi mlaştini din sudul Saharei ;

— şirul de munţi care se întinde între Altai şi Himalaya ;

— gradientele climatice din China de nord şi Asia de sud-est ;

— strîmtoarea Behring.

Rasa negridă s-ar fi format la sud de Sahara ; rasa mongolidă în Asia răsăriteană, iar cea europidă în Europa şi Orientul Apropiat.

Teoria lor a fost apărată şi contestată.

A. Thoma este unul dintre cei mai entuziaşti apărători ai ei. După părerea lui, ca şi cea a lui Coon, diferenţierea raselor a început în momente diferite ale evoluţiei hominidelor. Cea mai veche ramură este cea care a dus la formarea rasei australide. Ea s-ar fi desprins din trunchiul comun în urmă cu aproximativ 600 000 de ani. Cea mai mare parte a evoluţiei australizilor s-ar fi desfăşurat în Asia de sud-est. În Djawa s-au descoperit cranii de pitecantropi şi neandertalieni. În urmă cu 30 000 de ani, din Indonezia au plecat primele valuri de australizi spre sud, spre Tasmania şi Australia. Din trunchiul comun s-a desprins, mult mai tîrziu, o nouă linie, care s-a bifurcat acum 200 000 de ani. O ramură a evoluat rapid spre mongolizi. Formarea acestei rase ar fi avut loc îndeosebi în Siberia. În sprijinul presupunerii sale, Thoma aduce faptul că în Siberia contemporană supravieţuieşte o rasă, paleosiberiană, care ar păstra caractere „primitive". Tot în Siberia ar fi evoluat şi rasa amerindiană. De aici au plecat cu cel puţin 35 000 de ani în urmă, chiar acum 70 000 de ani poate, primii locuitori ai Lumii Noi. Ultimele descoperiri sugerează că popularea Americii şi a Australiei ar fi avut loc acum 100 000 de ani.

A doua ramură a generat, în Europa şi Orientul Apropiat, marea rasă europidă. Craniile, vechi de cel puţin 40 000 de ani, descoperite în această parte a lumii, sînt cu totul asemănătoare omului contemporan.

Africa ar fi leagănul uneia dintre cele mai vechi rase actuale, khoisanidă. Ea ar fi produsul evoluţiei locale. Rasa negridă ar avea o origine foarte recentă. Ea ar deriva din stocurile sapiens sapiens formate în Orientul Apropiat şi migrate în Africa de Nord. Acolo, sau eventual ceva mai tîrziu, în Africa sud-sahariană, a cîştigat toate caracterele distinctive.

Teoria nu este improbabilă. Este clădită însă pe un suport faptic insuficient şi deseori fragil.

Marile realizări ale geneticii au impus o reconsiderare profundă a raseologiei (ca şi a antropologiei în general), a validităţii tramei teoretice şi a metodologiei. Punctul de plecare rămîne, evident acelaşi, diversitatea populaţiilor. Rămîne nemodificat şi scopul : înţelegerea factorilor care au generat şi menţinut variabilitatea populaţiilor. Conceptele şi metodele sînt cu totul altele.

De la început geneticienii au abordat cu teamă şi deseori cu ostilitate raseologia. Acum cîţiva ani, A. Jacquard [1] scria : „Cuvîntul rasă a fost încărcat, în tot cursul istoriei ei şi îndeosebi în ultimul timp, de sensuri atît de diverse, a fost punctul de plecare al unor teze atît de absurde, a justificat acte atît de odioase, încît este greu să-l foloseşti fără să te expui celor mai reale neînţelegeri."

Şi totuşi geneticienii au abordat, uneori, raseologia. Au început astfel şi întrebările. Pe ce criterii s-au selecţionat caracterele considerate rasiale ? Cu alte cuvinte, de ce este mai semnificativă culoarea ochilor sau forma nasului decît o enzimă oarecare ? De fapt, genetica nu avea nevoie de nici un răspuns. Ştia că antropologii au selecţionat numai caracterele accesibile observaţiei directe (nici nu puteau să facă altceva în secolul trecut şi în primele decenii ale veacului nostru). Pentru studiul lor au creat o metodologie sufocantă, fără să se întrebe dacă are sau nu o bază ştiinţifică. Cîte caractere trebuie însă studiate ? În mod necesar, numai cîteva. Dacă numărul lor ar creşte, ar creşte implicit şi numărul raselor. Cu cîteva decenii în urmă s-a observat că, în ipoteza în care s-ar lua în consideraţie şi caracterele serologice (grupele sanguine, de pildă), s-ar crea cel puţin 100 000 de rase. În cele din urmă, dacă s-ar studia toate genele, fiecare individ ar fi reprezentantul unei rase.

Apoi geneticienii au vrut să afle cum s-au identificat rasele secundare. Din nou şi-au dat seama că totul a depins exclusiv de observator. El a studiat un eşantion, a făcut mediile caracterelor măsurate şi a stabilit frecvenţa trăsăturilor necantificabile. A rezultat un tip ideal, plato-

[1] Jacqard A., *Structure génétique des populations*, Masson, Paris, 1970, p. 38.

nician, care — paradoxal — nu este întîlnit niciodată în stare „pură" nici în populaţia investigată. Faptul în sine nu a avut pentru gîndirea clasică nici o importanţă. Tipul odată stabilit, a devenit un sistem de referinţă. Orice abatere denotă invariabil prezenţa amestecului cu alte rase. Antropologii uitau însă că, admiţînd acest punct de vedere, admiteau şi existenţa raselor pure. Bineînţeles, într-un trecut îndepărtat. Prin amestecuri mai mult sau mai puţin frecvente, mai mult sau mai puţin intense, rasele şi-au pierdut „puritatea". Au păstrat însă elementele caracteristice. Rasele „pure" sînt un mit. Este vorba despre rasele umane. În condiţii experimentale, se obţin uşor linii pure de animale. Sînt populaţii care derivă dintr-un singur cuplu şi care s-au reprodus exclusiv în cadrul grupului. După cel puţin o sută de generaţii, populaţia este homozigotă pentru un număr de loci. Este evident că acest fenomen n-a avut loc niciodată în istoria omului !

Iniţial, geneticienii au simţit nevoia să ofere un cadru ştiinţific raseologiei. Boyd (1959) a susţinut că rasa este o unitate de reproducere care se deosebeşte de celelalte unităţi de reproducere prin frecvenţa uneia sau mai multor gene. El a echivalat rasa cu populaţia, ceea ce este numai parţial corect. Presupunînd că ar exista rase, numai cîteva răspund acestei condiţii, rasa khoisană — care include doar boşimanii şi hotentoţii — sau rasa negrilă, formată din pigmeii africani. Apoi Boyd nu a menţionat, şi nici nu putea s-o facă atunci, prin ce gene — cu sau fără valoare adaptativă — şi prin cîte se deosebesc două rase. De aceea definiţia s-a completat. O rasă este o populaţie care se distinge printr-o anumită constelaţie genică. Ideea pare corectă. Ea n-a fost însă niciodată concretizată. Poate şi din cauza insuficienţei materialului.

Mult mai fecundă a fost sugestia ca antropologii să renunţe la acumularea inutilă de observaţii şi să încerce să explice, de pe poziţiile geneticii, faptele strînse. Mai clar spus, trebuie căutată valoarea adaptativă a fiecărui caracter. S-a pornit de la premisa că nici un caracter nu se poate fixa în absenţa selecţiei naturale. Or, selecţia, în lumina neodarvinismului, nu include în rezervorul genetic al populaţiilor decît genele avantajoase.

Au trecut de atunci mai mult de două decenii şi rezultatele n-au fost cele aşteptate. S-au găsit doar cîteva asociaţii semnificative [1].

Aproape brusc, geneticienii au înţeles că diversitatea biochimică, şi deci genetică a populaţiilor este considerabil mai mare decît s-a crezut vreodată (vezi capitolul despre evoluţionism). Fenomenul pare să fie universal şi nici nu poate să fie altfel — nu s-a spus oare de nenumărate ori că ceea ce este valabil pentru drosofilă este valabil şi pentru om — cu diferenţa că ultimul este ceva mai mare ? Deci, uluitoare concluzie : toate speciile sînt polimorfice pentru practic toţi locii. Rămîne să ştim dacă nu cumva, în ciuda polimorfismului, rasele nu se disting printr-o concentrare caracteristică de gene. Indiferent de cauză, ea ar reflecta istoria rasei şi pentru raseologi ar fi suficient. La urma urmei, antropologii au trecut rareori dincolo de fapte.

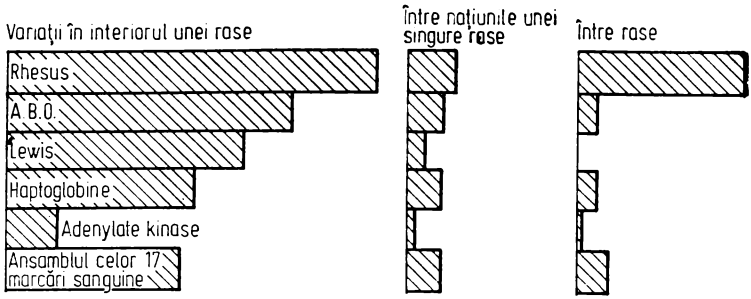
Şi, într-adevăr, există cîteva asociaţii între variabilitatea genetică a populaţiei şi localizarea ei geografică (talasemia, hemoglobinopatiile anormale frecvente). Ele nu sînt însă o particularitate rasială. În marea majoritate a cazurilor, diversitatea între indivizii aceleiaşi grupe este mult mai mare decît variabilitatea intergrupală. Exemplul cel mai concludent îl oferă markerii sanguini. Iată ce scria A. Jacquard [2] : „Plecînd de la datele acumulate asupra sistemelor sanguine, se poate estima că variabilitatea genetică totală a umanităţii este compusă în mai mult de 85% din diferenţe în interiorul grupurilor naţionale, în 7% din diferenţe între naţiunile aparţinînd aceleiaşi rase şi în 7% din diferenţa între rase. Eforturile taxonomiştilor pentru a defini astfel rasa sînt disproporţionate faţă de interesul unei asemenea clasificări" (fig. 36).

Această concluzie reiese foarte clar şi din exemplul care urmează, împrumutat dintr-o lucrare ceva mai veche a lui A. Jacquard (1970). El a selecţionat 20 de populaţii răspîndite pe cele 5 continente.

---

[1] Maximilian, C., în *Probleme actuale de biologie*, Edit. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1975, v. II, p. 150.

[2] Jacquard, A., *Evolutionisme évolué*, în La Recherche, Paris, 1975.



36. Variabilitatea umană pentru 17 caractere (după Lewontin, 1975).

Pentru a face mai clare concluziile, Jacquard raportează datele pe o diagramă triunghiulară, în care fiecare populație este reprezentată printr-un punct situat „la o distanță de latura *AB* egală cu frecvența *x* a genei *O*, la o distanță de latura *OB*, egală cu frecvența *p* a genei *A*, la o distanță de latura *OA*, egală cu frecvența *q* a genei *B*". Rezultatele sînt redate în figura 37.

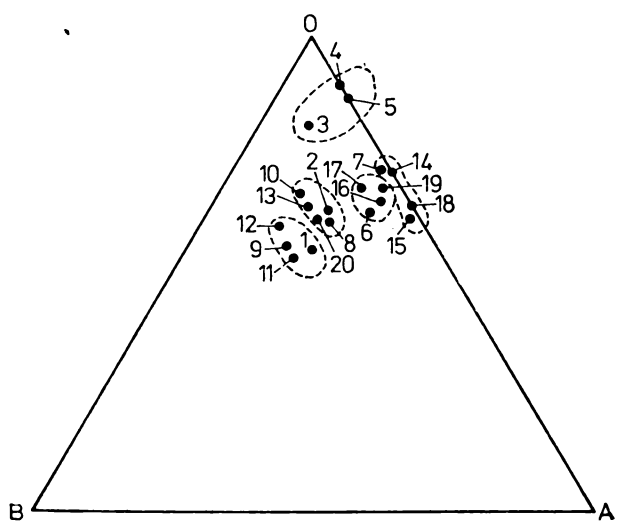


Fig. 37. Clasificarea celor 20 de populații după structura lor genetică ABO. după Jacquard, 1970).

Tabelul nr. 7. Structura genică a locului ABO

Nr. Populație	*Frecvențe genice*		
	P_A	Q_B	R_O
Africa			
1. Pigmei	23	22	55
2. Etiopieni	23	15	62
3. Ugandezi	9	10	81
America			
4. *Indieni (Canada)*	10	—	90
5. Indieni Navaho	13	—	87
6. Europizi-Minnesota	28	8	64
7. Eschimoși	26	1	73
Asia			
8. Iranieni	23	16	61
9. Pakistanezi	18	26	56
10. Hinduși (Madras)	16	18	66
11. Musulmani (Madras)	20	27	53
12. Creștini (Madras)	15	26	59
13. Japonezi	20	18	62
Australia			
14. Autohtoni Vest	28	—	72
15. Autohtoni Est	36	2	62
Europa			
16. Francezi	29	5	66
17. Spanioli	26	6	68
18. Basci	35	7	65
19. Englezi	30	5	65
20. Ruși	22	19	59
Ansamblul globului :	21,5	16,2	62,3

Bineînțeles, clasificarea este arbitrară, dar toate clasificațiile biologice sînt arbitrare într-un fel sau altul. Reiese evident însă că în aceeași „clasă" intră populații foarte diverse : ugandezi, amerindienii din Columba Britanică (Canada) și indienii Navaho sau, și mai clar, eschimoși, australieni și basci.

Acesta este punctul de vedere al tuturor geneticienilor. Pentru ei, conceptul de rasă și-a pierdut sensul. Am putea spune, reamintindu-ne de celebra butadă a lui Galton — în impresiile generale să n-ai încredere — că raseologia a murit ! Trăiască genetica populațiilor !

Dar... putem renunța oare la studiul raselor, după ce cîteva secole existența lor părea să fie unul dintre adevărurile biologiei ? Și dacă renunțăm, ce punem în loc ?.

Sigur, ne putem dispensa ușor de raseologie, mai ales din punctul de vedere al geneticienilor. Dealtminteri, n-a adus niciodată o explicație a diversității umane. În antropologia clasică rasa însăși era o explicație. Or ea, dacă există, este o rezultantă.'

În locul ei punem populația, pe care o studiem cu concepțiile și tehnologia geneticii populațiilor. Schimbăm o paradigmă cu alta.

VIITORUL „RASELOR" UMANE

Istoria omului, în ultimele sute de mii de ani a fost istoria adaptării la cele mai variate circumstanțe mezologice. El a reușit să populeze cele mai neospitaliere colțuri ale pămîntului, regiunile înghețate ale Nordului și pădurile ecuatoriale. A reușit, datorită în primul rînd dezvoltării facultăților intelectuale. Omul a adaptat mediul și s-a adaptat mediului. În condiții mezologice atît de diferite, prin jocul întîmplării și necesității, populațiile umane s-au diferențiat. Acolo unde populațiile au rămas izolate, diferențierea a continuat. De multe ori grupele umane au migrat și s-au amestecat cu alte populații. Consecința a fost apariția unor populații intermediare din punct de vedere genetic și implicit morfologic.

Acest fenomen va continua.

În același timp, triburile mici, care au trăit într-o izolare deplină, vor dispare. Au ieșit de pe scena evoluției tasmanienii, încă de acum cîteva secole, numeroase triburi

de amerindieni și de australieni. De curînd a murit ultimul Ona, ultimul reprezentant al unui trib de amerindieni din Țara de Foc, un trib care a refuzat orice contact cu „civilizația europeană". Și odată cu dispariția lor, specia noastră a devenit mai săracă. În anii următori se pare că va intra în legendă un alt trib, tot din Țara de Foc, tribul alkalaufilor.

Ce va aduce amestecul mereu mai intens dintre populații ?

O creștere a heterozigoției cu toate avantajele posibile : poate ameliorarea longevității, o înălțime puțin mai mare — acolo unde procesul nu s-a terminat încă — și noi posibilități de adaptare la mediu.

PERSPECTIVELE EVOLUȚIEI UMANE

În cursul anilor s-a acumulat o literatură considerabilă consacrată perspectivelor omului. În general, a fost scrisă de pe pozițiile antropologiei clasice (a unei antropologii fără fundament științific modern) sau de pe pozițiile unei genetici naive, în care mutația singură sau mutația și selecția în sens darvinist erau capabile să transforme omul în concordanță cu cerințele civilizației moderne. Bineînțeles, este vorba despre evoluția omului în condiții naturale. P. Lüth [1] vorbea despre *Homo sapientissimus*. Descrierea lui ne reamintește despre părerile cîtorva antropologi din prima jumătate a secolului. După părerea lui, omul viitorului va avea o cutie craniană simțitor mai mare decît a noastră, o față „mică, ascuțită și oarecum bătrînicioasă", dantura se va degrada, datorită pierderii unei gene, fruntea va fi mai verticală, ochii, consecutiv dispariției arcadelor supraorbitare, vor apărea mai mici. Descrierea continuă. Lüth este sigur că se va produce o pierdere progresivă a părului și este „greu de crezut că ar mai împiedica-o cineva". Chelia este caracterul progresiv în evoluție. Și aici este vorba, pare-se, de pierderea unei gene. „*Homo sapientissimus*, suprarafinat, degenerat, suprainteligent și cu activitate efectivă redusă" își va mai pierde mirosul, cîteva coaste, cîteva degete...

Dacă ar fi să-l credem pe Lüth, degenerarea speciei *Homo* pare inevitabilă, deşi el ne asigură că *Homo sapientissimus* va fi „perfect adaptat supracivilizaţiei sale“ [1].

Lüth se înşală, ca şi toţi cei care cred că mileniile următoare vor aduce a restructurare profundă a organismului uman. Pentru a înţelege perspectivele evoluţiei umane trebuie să privim înapoi drumul omului. Firește, cu un punct de vedere genetic. De la bun început este cert că apariţia unei noi specii, mai bună sau mai puţin bună decît *Homo sapiens*, este imposibilă. Este suficient să ne reamintim mecanismul evoluţiei pentru a înţelege de ce.

Aceasta nu înseamnă că evoluţia s-a terminat. Nu, evoluţia este un proces, frecvenţa genelor se modifică de la o generaţie la alta. Întrebarea este alta : vor apare oare mutaţii noi sau combinaţii genetice inedite care să se răspîndească, cu sau fără intervenţia selecţiei naturale, în toate populaţiile umane ? Mai clar, ar fi oare posibil să se fixeze o mutaţie pentru pierderea unui deget sau două ? Sigur, nu. Mîna cu cinci degete este produsul unei îndelungate evoluţii în cursul căreia, foarte probabil, selecţia a experimentat şi alte variante. Şi, dacă a ales o soluţie, atunci este cea mai favorabilă. Apoi mîna face parte dintr-un complex de structuri şi funcţii care nu poate fi alterat de o singură mutaţie. Din punct de vedere genetic, este cert că un lanţ metabolic, şi cu atît mai mult o structură care implică participarea unui număr oarecare de gene, odată fixat, nu va fi modificat.

Aşa cum s-a spus, au fost „înghețate“.

Aceleaşi argumente sînt valabile pentru fiecare dintre modificările sugerate de Lüth.

Sînt totuşi posibile anumite modificări. Este vorba în primul rînd de caracterele poligenice care implică un coeficient mezologic important. Cel mai bun exemplu este înălţimea. Se ştie de mult că ea a crescut oriunde a avut o ameliorare a condiţiilor social-economice, indiferent de valoarea iniţială a populaţiei, mică la japonezi sau medie la populaţiile din Europa sau America de Nord. Înălţimea este însă o caracteristică de specie. Ca atare, indiferent de amploarea îmbunătăţirilor mezologice, nu se poate de-

[1] Lüth P., *Ziua facerii şi omul viitorului*, Edit. politică, Bucureşti, 1969, p. 397—398.

pășii limita maximă stabilită genetic. Și așa se întîmplă. Acolo unde procesul a început de mult, înălțimea n-a mai crescut. Putem presupune deci că înălțimea va continua să se amelioreze într-o mare parte a lumii, dar că în secolul următor se va opri. Exemplul cel mai concludent îl oferă populația din S.U.A. Acolo înălțimea a crescut continuu pînă acum cîteva decenii, cînd s-a oprit în medie la 176 cm la bărbați și la 168 cm la femei, indiferent dacă este vorba despre albi sau despre negri.

Se va modifica și vîrsta de apariție a unor caractere fiziologice, a apariției pubertății și a instalării menopauzei. La începutul secolului, pubertatea apărea la 14—15 ani și climacteriumul la aproape 40. Acum pubertatea apare cu 3—4 ani mai devreme, iar climacteriumul spre 50 de ani.

Se pare că acestea vor fi singurele modificări importante pe care le va aduce evoluția.

Se pare, deci, că evoluția umană ca specie s-a terminat. Omul va continua să trăiască — dacă va fi suficient de inteligent, mai bine spus de înțelept — atîta vreme cît Pămîntul va fi locuibil.

Dar va putea oare omul să părăsească planeta și să se îndrepte spre alte colțuri la fel de ospitaliere ale Universului ? Tema a fost discutată de nenumărate ori și frecvent răspunsul a fost pozitiv. Cel puțin pînă acum, în urma cercetărilor spațiale făcute, s-a constatat că în sistemul nostru solar nu se poate trăi nicăieri. Ar trebui să plecăm spre meleagurile îndepărtate ale Universului. Unde ? Cea mai apropiată „oprire" impune o călătorie de cîteva zeci de ani. Cum vor suporta oamenii o expediție atît de lungă, în condiții de izolare, cum își vor asigura hrana și apa, cum vom trece prin centurile de radiații ? Nu se știe. Și apoi, cum vom reuși să ne adaptăm, dacă vom reuși ? Foarte probabil, nu vom reuși, cel puțin cu actualul nostru potențial genetic. Vom rămîne legați mai departe de Pămînt. Va depinde de noi cum îl vom exploata și cum vom trăi.

CAPITOLUL 6

VIAŢA ARTIFICIALĂ

Puţine idei au generat atîtea speranţe şi atîtea temeri ca aceea de a crea viaţă în laborator. Alchimiştii de acum cîteva secole credeau că este suficient să se amestece, în cantităţi adecvate, o serie de substanţe şi în eprubetă s-ar forma un mic omuleţ care ar creşte treptat pentru a deveni un om adevărat. Nimeni nu vorbea însă despre substanţele necesare. În secolul al XVI-lea, Paracelsius a sugerat o metodă eficace, după părerea lui — încălzirea „sămînţei" umane şi hrănirea ei cu sînge de aceeaşi origine. „Dacă veţi proceda aşa, spunea el, în 80 de zile se va forma un copil veritabil şi viu, dotat cu toate membrele unui copil născut de o femeie, dar mult mai mic. Îl vom numi *homuncul.*"

Visul alchimiştilor era destul de „modest". Ei voiau doar să vadă un copil crescînd în laborator.

Geneticienii contemporani merg pe alte drumuri. Ei îşi propun să creeze organisme din rearanjarea aceloraşi materiale pe care le-a folosit şi natura sau — de ce nu ? — să experimenteze alte materii prime. Înainte de a imita natura, va trebui să înţeleagă drumul de la prima moleculă organică la celulă. Fără îndoială, o asemenea temă depăşeşte posibilităţile actuale ale ştiinţei. „Viaţa a încetat însă să mai fie un mister, spunea cîndva J. B. Vernal, şi devine practic o ghicitoare, o criptogramă care poate fi deodată un model de lucru pe care, mai devreme sau mai tîrziu, îl vom putea imita."

Dar ce ştim despre începuturile „vieţii" ?

La început toată lumea antică a crezut în abiogeneză, teorie conform căreia „viaţa" îşi are originea în materia

amorfă. De-abia în secolele al XVIII-lea şi al XIX-lea părerile au început să se schimbe. În 1860, Pasteur a impus definitiv concluzia că generaţia spontanee este imposibilă. A fost ultima lovitură dată abiogenezei. Deceniile care au urmat au confirmat marele adevăr formulat de Pasteur. S-a descoperit apoi că unitatea de organizare a materiei vii este extrem de complexă. Devenea mereu mai puţin probabilă ipoteza că viaţa a provenit din materie nebiologică. În acelaşi timp, mulţi bologi erau convinşi că fenomenele chimice şi fizice pot explica organizarea unor molecule mai mici în macromolecule. Ca atare — ce concluzie firească ! — „viaţa" s-a născut de mai multe ori. Cînd şi cum ? Răspunsul era mult mai neclar decît am fi tentaţi să credem la prima vedere. Pînă foarte curînd era un consens că elementele constitutive ale primelor organisme nu se puteau forma decît pe Pămînt. Presupunerea ni se pare, acum, exclusivistă. De ce n-am admite, şi avem la îndemînă suficiente argumente, că materia primă putea fi adusă din Cosmos sau şi din Cosmos ? Mai demult, la începutul secolului acesta, ipoteza a aparţinut lui S. Arrhenius (1903). În forma ei iniţială, sugera că „viaţa" a fost adusă din spaţiul cosmic de către meteoriţi.

Să vedem informaţiile actuale. Dorothy Oehler şi J. W. Schopf, de la Universitatea din California, au analizat fosilele chimice şi fosilele structurale şi au ajuns la concluzia că în urmă cu 2,8 miliarde de ani Pămîntul era domeniul algelor. Deci primele celule sînt doar cu 500 de milioane de ani mai vechi. Argumentul concludent, după părerea lor, dar discutabil după a celor mai mulţi biologi, este totuşi deosebit de valoros. Iată-l ! Ei au studiat raportul dintre Carbonul 12 faţă de Carbonul 13, în rocile precambriene din Africa de Sud. Dacă în mostrele analizate creşte conţinutul în *C 12*, atunci fenomenul este expresia unei activităţi biologice. În cercetarea lor, a apărut un fapt aparte. Într-o lungă succesiune de probe, raportul *C12—C13* era permanent crescut. A avut loc apoi o oprire bruscă. Dedesubtul stratului nu mai apărea nici o dovadă de „viaţă". Vechimea primului strat mort — 3,3 miliarde de ani.

Concluzia a fost primită, aşa cum spuneam, cu rezerve. Un comentator al revistei „Science" sublinia faptul că datele sînt prea puţine şi implicaţiile lor potenţiale bat atît

de departe, încît ar fi mai prudent să nu se tragă nici o concluzie.

Remarcam mai înainte că elementele constitutive ale primei celule puteau fi aduse din Univers. Dovadă — una dintre cele mai spectaculoase — a fost dată de meteoriți. Într-unul dintre ei, meteoritul Allende, căzut în Mexic, s-a găsit formaldehidă. În altul, celebrul Murchinson, prăbușit în Australia, s-au identificat aminoacizi de origine extraterestră. Era prima probă că, cel puțin, o parte dintre elementele necesare „vieții" puteau fi produse în spațiu.

Apoi, A. Vinogradov și G. Vdovychin, în 1972 au anunțat prezența — într-un meteorit căzut în Ucraina, în 1889 — a unui polinucleotid asemănător *ADN*-ului. El are o dublă structură dar, spre deosebire de *ADN*, spirala este simetrică.

Un argument la fel de puternic îl constituie prezența moleculelor organice în Univers. Din 1937 pînă acum s-au descoperit 34 de molecule organice — apă, amoniac, formaldehidă, hidrogen, acetaldehidă. Oricum, ar fi greu să spunem acum dacă primele organisme s-au format pe baza unor constituenți exclusiv terestri sau dacă moleculele organice au altă origine. Teoretic vorbind, panspermia pare mai puțin probabilă. K. Sagan afirma că sporii prezenți pe suprafața meteoriților n-au rezistat uriașei cantități de radiații pe care trebuia s-o întîlnească în spațiu, în lunga lor călătorie interplanetară. Sporii ar supraviețui numai dacă ar fi îngropați în adîncurile unui meteorit. O asemenea eventualitate este aproape neglijabilă. Dar nu cu totul exclusă. Era suficient însă să se întîmple o singură dată.

Mai există încă o ipoteză, fantastică la prima vedere, dar la fel de probabilă ca primele două, menționate mai înainte. Ea aparține lui F. Crick și L. Orgel, doi dintre pionierii biologiei moleculare. Cu cîțiva ani în urmă, ei descriau un scenariu care ar urma să se desfășoare peste cîteva decenii : „Anul 2000. Locul : o platformă de lansare undeva, în emisfera nordică. O mulțime entuziastă a venit să salute o mică rachetă nucleară, gata să plece într-o călătorie care va dura un milion de ani. Încărcătura, 1 000 kg de microorganisme, care vor popula o mică și nelocuită planetă, ospitalieră, bineînțeles, din galaxia noastră. Scopul proiectului este să stabilească viața pe altă planetă, în așa fel

încît în 4×10^9 ani să evolueze o comunitate asemănătoare celei de pe pămînt" (Mitton şi R. Lewin, 1973). Dacă noi vom reuşi să realizăm un asemenea experiment, de ce să nu-l fi făcut, cu cîteva miliarde de ani în urmă, alte civilizaţii mult mai dezvoltate decît cea a noastră, care îşi puneau aceleaşi întrebări asupra genezei „vieţii" ? Şi poate „viaţa" a început pe mai multe planete ale galaxiei noastre, ca rezultat al curiozităţii unor îndepărtaţi experimentatori. Este fenomenul pe care F. Crick şi L. Orgel l-au numit sugestiv „panspermie dirijată".

Oricît ar părea de improbabilă şi fantastică ipoteza, ea este sprijinită de cîteva fapte biologice. Primul îl constituie de mult obiectul unei interminabile dispute. De ce este codul genetic universal ? De ce, cu alte cuvinte, nu s-au dezvoltat mai multe sisteme de transfer a informaţiei genetice ? Nici unul dintre răspunsurile actuale nu este cu totul satisfăcător, nici presupunerea că odată format codul a fost „îngheţat", nici ideea că actualul cod este cea mai bună variantă. Este sigur însă că el nu se mai poate modifica prin mutaţie. Nu cumva, atunci, universalitatea lui ar fi doar rezultatul „însămînţării" Pămîntului cu organisme primitive, forme care aveau acelaşi cod ca şi fiinţele de astăzi ?

Al doilea argument pare şi mai întemeiat. Multe enzime au drept cofactor molibdenul, un metal rar pe Pămînt — 0,02%. Ar fi fost mult mai firesc ca şi constituţia chimică a planetei să se reflecte în structura biologică a organismelor care o populează, ca în locul molibdenului să fi apărut fie crom, fie nichel, metale înrudite şi mult mai abundente. Nedumeririle ar dispare dacă am reuşi să demonstrăm că structura organismelor terestre se corelează mai bine cu cea a altor planete — cu cea a planetelor bogate în molibden — decît cu cea a Pămîntului.

Presupunînd că a fost aşa, mai rămîne încă o problemă. Cît de veche este galaxia noastră ? Este oare suficient de bătrînă pentru a fi adăpostit două civilizaţii consecutiv dezvoltate ? Da : vîrsta galaxiei este de 13×10^9. În următoarele două miliarde de ani s-au format stelele cu planetele care le înconjoară. Apoi, de la apariţia primei celule pe Pămînt pînă acum au trecut doar 4 miliarde de ani. A rămas suficient de mult timp ca în altă parte să se fi dezvoltat o civilizaţie mult mai evoluată decît a noastră (fig. 38).

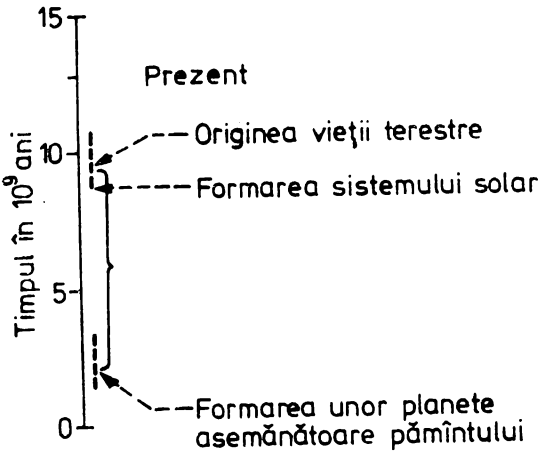


Fig. 38. Orarul galaxiei noastre. (după Mitton-Lewin, 1973).

Expedierea „vieţii" de pe o planetă pe alta nu este aşa de dificilă cum ar părea. S-a calculat că „viaţa" poate fi conservată, dacă este menţinută la temperaturi apropiate de 0°C, absolut, cel puţin un milion de ani, adică timpul necesar călătoriei (viteza optimă ar fi de aproximativ 100 000 km/oră).

CUM SE CONSTRUIEŞTE O CELULĂ

În 1924, savantul sovietic A. I. Oparin a publicat o carte rămasă o piatră de hotar în istoria ştiinţei : „Originea vieţii". Era importantă nu numai pentru că încerca să reconstituie zorii „vieţii", ci şi pentru că arunca în circulaţia ştiinţifică ideea cercetării experimentale a naşterii primei celule. Oparin presupunea că apariţia vieţii reclamă prezenţa unor compuşi organici, compuşi pe care îi asigura cu prisosinţă atmosfera primitivă a Pământului — norii cu vapori de apă, metan, amoniac şi hidrogen.

Şi, în 1953, S. L. Miller a raportat o performanţă remarcabilă. El a folosit elementele primare descrise de Oparin, iar ca sursă de energie descărcările electrice. Rezultatul — formarea a patru aminoacizi — alanina, acidul

aspartic, glicina şi acidul glutamic. Aşa cum se întîmplă mereu în ştiinţă, a urmat o avalanşă de experimente, cu alte materii prime — acid cianhidric, hidrogen sulfurat, monooxid şi bioxid de carbon — şi, alături de descărcările electrice, radiaţiile ultraviolete, lumina vizibilă şi căldura. Din această serie de cercetări, în istoria ştiinţei a rămas îndeosebi cea a lui Harada şi Fox. Ei au utilizat metanul, amoniacul, hidrogenul, energia căldurii şi, cu totul nou, drept catalizator, siliciul. În tub s-au format 18 aminoacizi, printre care tirozina şi fenilalanina.

Prima fază fusese realizată. Rămîneau însă multe întrebări fără răspuns. Ce se întîmplă, de pildă, cu aceşti aminoacizi ? Cum se ajunge de la literă la cuvînt, de la aminoacid la lanţul proteic ? Soluţia era totuşi extrem de simplă. Este suficient să se încălzească un amestec de aminoacizi, puţin deasupra temperaturii de fierbere a apei, şi se formează macromolecule asemănătoare proteinelor — protenoide — numite astfel deoarece sînt constituite din aminoacizi şi deoarece au dimensiuni similare moleculei de proteină. Există şi deosebiri între ele. Astfel, protenoidele se formează fără enzime dar au ele însele activitate catalizatoare. Activitatea fiecărui produs este condiţionată de tipul substanţei protenoide.

Urmează faza următoare. Macromoleculele se pot asambla spontan în unităţi microsferice asemănătoare cu celulele vii. Şi unele şi altele — macromoleculele artificiale şi celulele naturale — au activitate osmotică, reţin molecula de polizaharide...

Aşa cum se vede, nu sînt greu de obţinut macromolecule artificiale. Dar pînă la celulă mai este un drum plin de dificultăţi. Cum se va reproduce, cum va da naştere o macromoleculă unui descendent identic ? Numai dacă natura va găsi un mijloc de a asigura reproducţia va fi posibilă evoluţia. Nu se poate vorbi despre un asemenea mecanism, atîta vreme cît nu s-a descoperit codul genetic. Macromolecula artificială se divide, totuşi, prin înmugurire. Cînd microsfera se maturizează — are deja o vîrstă de-o săptămînă —, începe să se contureze un mic mugure care — desprins şi lăsat într-o soluţie protenoidă — creşte, generînd o nouă formaţie. Este prima tentativă de reproducere pe care a cunoscut-o natura.

Totul rămîne inutil, dacă microsfera nu găseşte un mijloc de a păstra experienţa înmagazinată şi de a o trans-

mite generaţiei următoare. Ştim însă foarte puţin despre modul cum s-au format primele molecule de acizi nucleici. Au fost produse experimental însă subunităţile moleculelor de *ADN* şi *ARN*.

Şi totuşi, aceste formaţiuni nu puteau constitui o bază solidă pentru naşterea primei celule adevărate, a unui microorganism capabil să se adapteze tuturor vicisitudinilor mediului. Din ce în ce mai mulţi biologi sînt de părere că întreaga lume vie este produsul unei molecule simple, cu uluitoarea proprietate de a se divide permanent şi că tot restul celulei este pus în slujba acestui scop. Afirmaţia nu este surprinzătoare. La început nu putea fi decît o moleculă de acid nucleic. Ar fi fost mult mai simplu să fi fost o moleculă de proteină, dar ea n-ar fi avut marele avantaj al acizilor nucleici, pentru că nu se poate replica. La rîndul lor acizii nucleici au o deficienţă majoră — nu acţionează ca unelte-catalizatori. Deci acizii nucleici îndeplinesc două funcţii : una informaţională şi una instrucţională. De-abia mai tîrziu s-au specializat.

Teoria este interesantă. Este însă şi plauzibilă ? Pentru a urmări evoluţia acizilor nucleici, A. Spiegelman şi colegii lui, D. R. Mills şi R. R. Kramer, de la Universitatea Columbia, au studiat acidul ribonucleic. Acest acid este

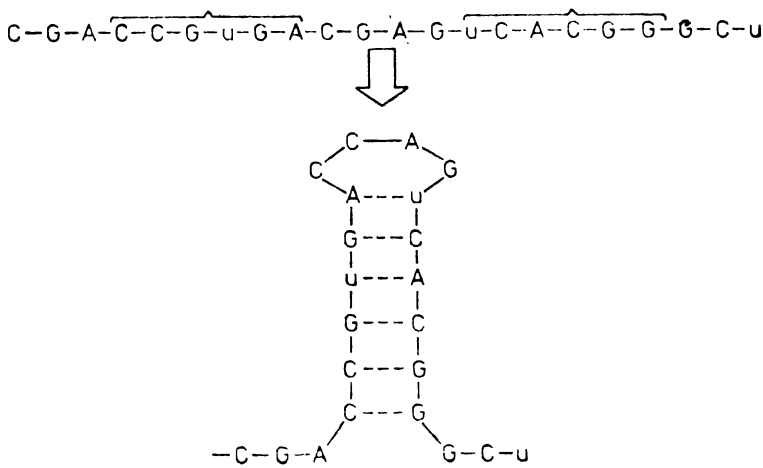


Fig. 39. Imperecherea bazelor acidului ribonucleic (după Chedd, 1973).

singurul constituent genetic al unor grupuri de virusuri. Orice tip de *ARN* are tendința de a-și împerechea spontan bazele, așa cum se vede din figura 39. În acest fel molecula ia o formă specifică. Așadar, molecula de *ARN*, alături de capacitatea ei de a transmite informații, formează și structuri tridimensionale. Tocmai în acest fel se explică și multiplicitatea calităților ei (are și sarcini funcționale). Punctul de plecare a fost găsit. Continuarea cercetărilor depindea însă de descoperirea unei enzime specifice, capabilă să copieze *ARN*-ul în eprubetă. Enzima — o replicază — a fost găsită în 1965. Abia atunci experiențele au devenit într-adevăr posibile. Spiegelman a pus în eprubetă *ARN*-viral și replicaza. Așa cum se aștepta, replicarea a început rapid. După cîtva timp, a transferat o parte din *ARN* în altă eprubetă, iar cîteva secunde mai tîrziu o mică parte din *ARN*-ul sintetizat în ultimul tub a fost transferat într-un tub nou. Ideea era extrem de interesantă. Nu tot *ARN*-ul s-a replicat. În eprubetă, ca și în natură, replicarea are un caracter preferențial — supraviețuiesc moleculele care se pot replica rapid.

Prima constatare a fost șocantă — *ARN*-ul își păstrează numai porțiunile necesare replicării. La restul, la genele care codifică alte caractere, renunță. După 74 de transferări, molecula de *ARN* a pierdut 88% din lungimea inițială. Era singura soluție pentru a supraviețui.

Spiegelman și-a continuat „jocul". A introdus în eprubetă variați agenți mutageni. În fața *ARN*-ului a apărut o dificultate copleșitoare. Nu avea prea multe soluții — trăiește sau moare. Vor trăi bineînțeles doar cîteva mutante, cu condiția să apară. Și au apărut. Concludentă probă că molecula de *ARN* a reușit, în furtunoasa perioadă de conturare a primei celule, să răspundă provocărilor mediului.

Nu era însă suficient să supraviețuiască. Trebuia să crească, să cîștige noi baze. Așa cum spunea Spiegelman, pentru a descifra evoluția precelulară trebuie înțeles „ce presiuni au putut forța molecula de acid nucleic să devină mai lungă și mai complexă, un preludiu necesar pentru invenția celulei sau a componenților celulari". Răspunsul nu este prea clar. Presupunem că evoluția precelulară a devenit posibilă doar atunci cînd s-a format primul sistem molecular. Dar acest sistem era compus din molecule de *ARN* și un indispensabil catalizator anorganic. Fără acest

catalizator specific, asociat întîmplător, molecula de *ARN* ar fi rămas mică şi celula n-ar fi apărut niciodată. În absenţa plusului necesar, Spiegelman a făcut din nou apel la replicază. Şi, în circumstanţe particulare, molecula începe să se alungească.

Se conturează astfel o concluzie plauzibilă. Datorită structurii lor interne, acizii nucleici — *ARN*-ul şi *ADN*-ul — aveau capacitatea de a se replica în mediul primitiv. O parte dintre ei aveau funcţii catalitice.

Aşa a început emoţionanta aventură a vieţii. Următoarea mişcare implică organizarea aparatului de traducere a informaţiei genetice, a piesei hotărîtoare a logicii celulare. După părerea multor geneticieni, el s-a conturat sub o formă elementară încă din faza prebiotică. Evoluţia ar fi adus o perfecţionare permanentă a amănuntului dar nu şi a schemei organizaţionale.

Iată ce spunea L. E. Orgel : „Eu m-aş conduce după principiul continuităţii, care cere ca fiecare stadiu al evoluţiei să se dezvolte cóntinuu, pe baza stadiului anterior. Este foarte greu de imaginat cum o organizaţie biologică total diferită ar fi putut să ducă printr-o tranziţie permanentă spre sistemul acid nucleic-proteină, care ne este atît de familiar. Prin urmare, cel puţin atîta vreme cît nu se va sugera un model rezonabil al unui nou sistem cu posibilităţi de evoluţie spre sistemul actual, nu pare justificat să presupunem că anumite aspecte ale sistemului genetic contemporan s-au definit foarte timpuriu în dezvoltarea vieţii."

Cum ? Codul genetic actual al tuturor organismelor este constituit din triplete. Această structură este neîndoielnic rezultatul a nenumărate încercări. Probabil, iniţial, codul nu era un triplet. Fiecare bază era citită una cîte una. Mai tîrziu, codul a fost format din două baze.

Modelul prezentat nu este acceptat de toţi geneticienii. L-am discutat deoarece sugerează că „viaţa" artificială poate fi construită şi pe alte principii decît cele pe care le-a adoptat natura.

CHANG ŞI CELULELE ARTIFICIALE

Thomas Ming Swi Chang este profesor de fiziologie al Universităţii din Montreal. De aproape 20 de ani încearcă să creeze celule artificiale. De la început ar trebui spus că

nu este vorba de formaţiuni produse în întregime în laborator, o asemenea realizare depăşeşte cu mult posibilităţile noastre, ci de un hibrid, de o mică unitate constituită dintr-o membrană artificială şi din enzime naturale.

Chang a pornit de la o serie de fapte banale. Ştia că hematiile introduse în apă se umflă treptat şi în cele din urmă eliberează hemoglobina. În acest context mai este nevoie să se spună că hematia este formată dintr-o membrană selectivă, enzime şi hemoglobină ? În soluţie se va găsi deci hemoglobina şi resturile hematiilor, inclusiv sistemele enzimatice. Dacă în acest moment se adaugă o soluţie organică dată, se formează două straturi suprapuse, două faze, una apoasă şi una organică. Prin agitare se obţine o emulsie. De acum încolo nu mai rămîne decît o singură dificultate : să se îmbrace picăturile cu o membrană cu aceleaşi proprietăţi ca cele ale membranei naturale, să păstreze constituenţii celulari şi în acelaşi timp să aibă o permeabilitate selectivă, să permită schimbul cu exteriorul. Dificultatea este însă enormă. După căutări de ani Chang a găsit ceea ce căuta — un polimer — Nylon 610 — care îndeplineşte toate condiţiile.

Firește, nu este o celulă în accepţiunea strictă a cuvîntului, este un model simplificat.

PRIMELE APLICAŢII

Chang ştia de la început că celulele lui artificiale vor fi larg folosite în medicină. Puse în contact cu o soluţie biologică, ele vor deveni adevăraţi purificatori. Din mediu vor trece prin membrană anumite molecule. Apoi, în interiorul celulei vor fi transformate de sistemele enzimatice specifice şi eliberate din nou în exterior. Enzimele rămîn să-şi continue misiunea. Acelaşi rezultat, transformarea unei substanţe nocive — se obţine şi prin adăugarea directă a enzimei în soluţie. Este însă mult mai greu să se elimine apoi enzimele.

Chang a mai găsit o soluţie — să introducă în celulă un absorbant specific — o substanţă care să fixeze nemodificat un produs nociv. El va fi eliberat mai tîrziu, în circumstanţe bine definite.

Celulele lui Chang „ştiu" să separe, prin dializă, substanţele din mediu şi apoi să transforme sau să fixeze mo-

leculele pătrunse în interior. Datorită acestor remarcabile calităţi tind să ia locul rinichiului artificial — şi unele şi celelalte funcţionează pe acelaşi principiu. Rinichiul artificial funcţionează de mult şi a salvat viaţa unui număr impresionant de bolnavi. Cu toate acestea, este foarte scump şi foarte voluminos. Rinichiul artificial al lui Chang este mult mai mic şi mult mai eficient. Aşa cum arăta Chang, în condiţii experimentale, a redus la jumătate cantitatea de uree din sînge în numai 45 de minute.

Rinichiul lui Chang este numai începutul. În curînd, în medicină vor apare numeroase sisteme bazate pe acelaşi principiu, deosebite între ele prin complexele enzimatice şi prin absorbanţii specifici, capabile să elimine din organism orice substanţă toxică.

Chang lucrează la un ficat artificial şi crede că el va intra în practică într-un viitor nu prea depărtat.

În acelaşi timp, geneticienii vor încerca să obţină celule identice, funcţional cel puţin, cu cele ale organismului : celule sanguine fără antigeni, injectabile oricui, filamente musculare cu mare putere de contracţie sau — de ce nu ? — celule ale sistemului nervos central, gata să înlocuiască celulele epuizate.

Medicina a intrat într-o fază nouă. Peste cîteva decenii vom avea la dispoziţie celule create în laborator, capabile să îndeplinească aceleaşi funcţii ca şi celulele normale. Atunci vom corecta cu uşurinţă o parte dintre tulburările grave ale vieţii noastre. Dar nu cumva pornind de aici vom reuşi să producem şi organe noi, de rezervă pentru bătrîneţe sau pentru viitorii cosmonauţi ?

ŞI APOI...

Crearea primei celule artificiale şi cîndva, poate spre sfîrşitul secolului viitor, a primului organism superior, vor avea profunde implicaţii filosofice şi practice.

Prima celulă va dărîma ultima baricadă a misticismului. Prima celulă artificială va demonstra, dacă va mai fi nevoie, că „viaţa“ a fost un fenomen întîmplător, reproductibil la nesfîrşit, în condiţii experimentale bine definite. Odată cu realizarea ei, biologii vor avea la îndemînă „cea mai obscură“ etapă din evoluţie, momentul cînd dintr-o formaţiune neutră s-au diversificat capetele de linie ale

tuturor speciilor. Din acea îndepărtată clipă de cumpănă n-a rămas nimic şi, firește, nu va fi reconstituită corect niciodată. O vom înţelege cînd vom fi martorii primelor tentative evolutive artificiale, cînd, în condiţii experimentale, vom obliga organismele primitive să meargă pe drumurile pe care a mers şi evoluţia, pe care le-a încercat şi le-a părăsit ca fiind nefavorabile sau pe care nu le-a urmat niciodată. Vom comprima milioanele de ani de tentative, de eşecuri şi de succese în cîteva decenii şi vom privi fascinaţi naşterea unor specii pe care natura însăşi le-a uitat. Atunci vom elucida şi multdiscutata relaţie ereditate-mediu. Cît de mari trebuie să fie restructurările mezologice care impun evoluţia unei specii ? Sau cît de mari trebuie să fie modificările de mediu care antrenează extincţia unor specii ? S-ar putea însă ca unele din aceste întrebări să fie soluţionate încă din acest secol.

Consecinţele practice vor fi imense.

Aberaţie cromozomială — orice modificare a numărului sau a formei cromozomilor. Aberaţiile numerice apar în cursul formării celulelor germinale ; aberaţiile structurale pot fi transmise de unul dintre părinţi sau apar şi ele în timpul formării spermatozoizilor şi ovulelor.

Acondroplazie — maladie ereditară, condiţionată de o mutaţie dominantă autozomală, caracterizată prin înălţime mică, craniu mare, scurtarea accentuată a braţelor şi a coapselor.

Acrocentric — cromozom al cărui centromer este situat aproape de una dintre extremităţi, aşa cum sînt cromozomii din grupele D şi G.

ADN (acid deoxiribonucleic) — moleculă de acid nucleic care poartă mesajul genetic prezentă în cromozomii organismelor evoluate şi în genomul bacteriilor.

Alelă — formă alternativă a unei gene. Gena situată pe un locus dat poate suferi mai multe mutaţii; totalitatea lor constituie o serie polialelică.

Alofen — pui născut din contopirea celulelor a doi embrioni diferiți.

ARN (acid ribonucleic) — acid nucleic format pe matrița de ADN și care participă la sinteza proteinelor. Există mai multe tipuri de ARN, fiecare avînd o funcție specifică în mecanismul de sinteză al proteinelor.

Autozom — cromozom care nu este implicat în procesul de sexualizare ; genele situate pe acești cromozomi se numesc autozomale ;

— modificările numerice sau structurale ale acelorași cromozomi se numesc aberații autozomale.

Cariotip — complementul cromozomial al unui individ sau al unei specii.

Centromer — porțiune specializată prin intermediul căruia cromozomul se atașează de fusul celular în timpul diviziunii celulare.

Citogenetică — ramură a geneticii care studiază cromozomii, comportamentul lor în timpul diviziunii celulare și corelațiile lor cu fenotipul.

Clon — populație de dimensiuni variabile, derivată dintr-un singur organism (la bacterii) sau dintr-o singură celulă, prin diferite procese asexuale. Toate organismele astfel derivate sînt identice genetic.

Cod genetic — tripletele de ADN și ARN care poartă informația genetică necesară sintezei proteinelor.

Codon — triplet de nucleotide care specifică un amino acid.

Congenital — caracter normal sau patologic prezent la naştere ; termenul ca atare nu implică o origină specifică, un caracter congenital poate fi condiţionat genetic sau poate fi determinat de mediu.

Cromatină sexuală — formaţiune triunghiulară sau planconvexă lipită de faţa internă a nucleului, prezentă la indivizii XX deci la femeia normală şi la bărbaţii cu un cromozom X suplimentar (XXY). Este absentă la indivizii cu un singur cromozom X ca bărbaţii normali.

Cromozom — structură specifică, alcătuită dintr-o moleculă de ADN înconjurată de proteine, prezentă în nucleul organismelor superioare eucariote. Cromozomii sînt purtătorii informaţiei genetice.

Diploid — nucleu, în care fiecare tip de cromozom este reprezentat de două ori, cu excepţia cromozomilor de sex. Celulele somatice normale sînt diploide.

Dominant — genă care se exprimă fenotipic în stare heterozigotă.

Eucariot — organism ale cărui celule au nucleul separat de citoplasmă printr-o membrană bine definită şi al cărui material genetic este purtat de cromozomi.

Fenotip — totalitatea caracterelor manifestate de organism ; fenotipul este expresia interacţiunii dintre ereditate şi mediu.

Fitness — capacitatea unui organism de a supraviețui și de a participa la constituirea fondului genetic al generației viitoare.

Genă — unitate ereditară situată pe un locus specific care asigură sinteza unui lanț polipeptidic ; G. structurală-porțiune din molecula de ADN care specifică formarea unui lanț polipeptidic ; G. regulatoare-genă care controlează rata de sinteză a proteinelor specificate de genele structurale.

Genom — totalitatea genelor prezente într-un singur gamet ; un organism diploid are, conform acestei definiții două genoame — unul matern și unul patern. În alt sens este sinonim cu genotipul.

Genotip — constituția genetică a unui organism ; totalitatea variantelor genetice de pe un locus dat.

Gonadă — organ care produce gameți-spermatozoizi și ovule ; la unele animale produce și hormoni care controlează diferențierea sexuală.

Gonozom — cromozom de sex X și Y.

Haploid — celulă care are doar jumătate din numărul de cromozomi specific speciei, așa cum sînt gameții ; gameții umani au 23 de cromozomi.

Helix — spirală.

Heterozigot — individ care are două gene deosebite pe un locus dat — una de origină maternă și una de origină paternă.

Heterozis — superioritatea manifestată de heterozigoți față de homozigoți, tradusă printr-o creștere a fertilității, a dimensiunilor. H. apare la descendenții rezultați din încrucișarea între două organisme (linii) deosebite genetic și este condiționată fie de o singură pereche de alele, fie de un număr variabil de gene.

Homozigot — individ care are două gene identice pe un locus dat.

În vitro — despre procesele biologice care sînt studiate experimental în afara organismului, de obicei în vase de sticlă.

În vivo — despre procesele biologice studiate în organismul viu.

Izolat — populație ai cărei membri se căsătoresc între ei, datorită unor bariere : geografice, etnice, religioase...

Letal — care antrenează moartea purtătorilor, așa cum sînt unele mutații genice și multe aberații cromozomiale.

Lizozom — organită prezentă în toate celulele eucariote care conține enzime capabile să digere aproape toate substanțele naturale. În celulele specializate au roluri diverse : în celulele renale filtrează plasma.

Locus — poziția pe care o ocupă o genă dată într-un cromozom.

Meioză — tip de diviziune celulară care are drept rezultat formarea unor celule specializate caracterizate printr-un număr haplo-

id de cromozomi : prin fecundare se restabileşte numărul diploid specific. Procesul are loc în timpul formării gameţilor — la animale.

Mendeleean — care se transmite în conformitate cu legile stabilite de Mendel. Conform acestor legi fiecare dintre cele două alele prezente într-un organism diploid segregă independent — fiecare va fi inclusă în alt gamet — aceasta este legea segregării ; membrii perechilor de alele se asortează independent în gameţi în timpul formării lor : este legea asortării independente.

Mezologic — care aparţine mediului înconjurător.

Mitoză — diviziune a celulelor somatice care are drept rezultat formarea a două celule fiice diploide.

Microcefal — craniu anormal de mic.

Mutagen — care induce mutaţii.

Mutaţie — modificare structurală permanentă şi transmisibilă a unei gene ; prin extesiune termenul se foloseşte şi pentru modificările numerice sau structurale ale cromozomilor precum şi pentru schimbarea întregului număr de cromozomi din nucleu ; în alt sens prin mutaţie se înţelege gena rezultată din mutaţie. Mutaţiile se transmit dominant sau recesiv. M. apar spontan sau sînt induse de factori de mediu.

Nanism — înălţime foarte mică.

Nucleotid — compus format dintr-o moleculă de zahar cu cinci atomi de carbon, una de acid fosforic şi o bază care conţine azot.

Operon — grup de gene structurale strîns legate ale cărei funcţii sînt reglate de o altă genă ; de o genă de control.

Poligenic — caracter condiţionat de mai multe gene cu efecte aditive în condiţii particulare de mediu. Multe caractere normale : înălţimea şi o serie de malformaţii congenitale, luxaţia congenitală de şold sînt condiţionate poligenic.

Poliploid — organism sau celulă cu mai mult de două seturi cromozomiale — o celulă umană cu 92 de cromozomi, de pildă.

Rasă — populaţie ai cărei membri prezintă o asociaţie caracteristică de caractere. Genetica modernă contestă realitatea biologică a raselor.

Recesiv — caracter prezent numai la indivizii homozigoţi pentru gena respectivă ; o genă este recesivă dacă îşi manifestă efectele doar în formă homozigotă.

Translocaţie — transfer de material genetic de pe un cromozom pe altul.

Un moment de cumpănă! Genetica, știința care a promis atît de mult și care părea să rămînă o promisiune, este adevărat o promisiune generoasă, a devenit o realitate generatoare simultan de speranțe și temeri. Genetica vrea să controleze acest fascinant univers — universul ereditar. Perspectivele sînt uluitoare: controlul bolilor ereditare..., controlul embrionului..., controlul creierului... și, în viitorul apropiat, celule artificiale..., ștergerea amintirilor dureroase..., informații comprimate în tablete, iar la începutul secolului următor specii cu totul noi pe care evoluția nu le-a cunoscut niciodată. Genetica modernă înseamnă printre altele inginerie genetică.

«Aventura geneticii» este aventura înțelegerii eredității cu toate consecințele pe care le implică una dintre cele mai fabuloase performanțe ale spiritului uman.

Lei 8,25